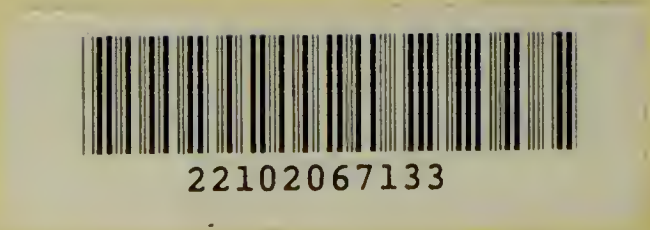

22102067133

BOUND BY
HOLDER & SONS,
21, KIRKDALE,
SYDENHAM, S.E.

Med
K16727

C. J. Martin

Die Antikörper.

Resultate früherer Forschungen und neue Versuche.

Von

Dr. Emil Freiherr von Dungern,
Privatdocent an der Universität Freiburg i. B.

Mit 2 Abbildungen und 8 Kurven.

Jena,
Verlag von Gustav Fischer.
1903.

4663

14776602

Uebersetzungsrecht vorbehalten.

3c 2670

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welMOmec
Call No. QW

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
A. Resultate früherer Forschungen	1—71
Angeborene und erworbene Immunität	1— 4
Die Phagocyten	1— 2
Die bakterieiden Stoffe des Blutserums	2— 3
Die antitoxische Immunität	3— 4
Die antitoxischen Antikörper	4—21
Tetanusantitoxin, Diphtherieantitoxin, Antiricin, Antiabrin und andere Antitoxine	4— 5
Messung der Antitoxinmenge	5
Giftfestigkeit und Antitoxinmenge	6
Aktive und passive Immunität	6— 7
Erklärung der Antitoxinwirkung	7—10
Es handelt sich nicht um Giftzerstörung	8
Beweise für die direkte chemische Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin	8—10
Konstitution der Toxine; Toxone, Toxoide	10—13
Specificität der Toxine und Antitoxine	13
Die Antitoxine sind Reaktionsprodukte des Organismus	14
Antitoxin und Receptoren	14—21
Receptoren für Tetanusgift im Centralnervensystem	15—18
Antitoxine im Blutserum normaler Tiere	18
Verhalten des Toxins und Toxons zu den Körperzellen	19
Neubildung von specifischen Receptoren infolge der Immunisierung	19—20
Antitoxinbildung und giftempfindliche Zellen	20—21
Baktericide Immunkörper	21—25
Nachweis der Bakteriolysine bei Cholera und anderen Infektionen	21—22
Bildungsstätte derselben im Organismus	22
Wirkungsweise derselben	22—23
Die Agglutinine und ihre diagnostische Bedeutung	23—24
Antikörper, welche mit den Filtraten von Bakterienkulturen einen Niederschlag geben	24
Antifermente	24—25
Auf Blut wirkende Antikörper, Hämolysine und Hämoagglutinine	25—26
Heterolysine und Isolysine	26—28
Experimentell gewonnene Isolysine	26—27
Isolysine und Isoagglutinine im menschlichen Blutserum	27—28
Andere Cytotoxine	29—31
Das Epithelimmunserum	29
Wie weit reicht seine Specificität?	30
Milchimmunserum als Epithelimmunserum	31
Der Mechanismus der Hämolyse	31—35
Affinität des Immunkörpers zum zugehörigen Erythrocyten	32—33
Der Immunkörper als Amboceptor	34—35

Seite

Globulicide Wirkung der Normalsera . . . . . 34— 35
Zwischenkörper und Komplement vielfach nachweisbar . . . 36— 37
Specificität der Zwischenkörper eines Normalserums . . . . 37— 38
Bei der Immunitätsreaktion entsteht nur inaktiver Immunkörper . 38— 40
Bedeutung des Komplements . . . . . 40— 44
Komplementablenkung durch überschüssigen Immunkörper . . 40— 41
Immunkörper im fremdartigen Tierkörper mit und ohne passendes Komplement . . . . . 42— 44
Sitz und Ursprung des Komplements . . . . . 44— 48
Enthält ein Blutserum verschiedene Komplemente? . . . . . 48— 49
Wesen der Komplementwirkung . . . . . 49— 50
Giebt dieselbe Gruppe des Erythrocyten, der Bakterienzelle, eines Toxins, welche mit dem Antikörper in Zusammenhang tritt, auch zu seiner Entstehung Veranlassung? . . . . . 50— 53
Vielheit der Immunkörper einer bestimmten Blutart gegenüber . . 53— 54
Gleichartige Receptoren bei verwandten Tier- und Spaltpilzarten . 54— 55
Gleichartige Receptoren bei verschiedenen Geweben eines Tieres . 55— 56
Antihämolysine . . . . . 56— 60
Antikomplemente . . . . . 56— 58
Komplementoide . . . . . 58— 59
Antiimmunkörper 59
Verschiedenheit der bei verschiedenartigen Tieren durch eine bestimmte Blutart erzeugten Immunkörper 60
Andere Anticytotoxine 61
Präcipitine gegenüber gelösten Substanzen des Tierkörpers. Umfang der Präcipitinreaktion 62
Diagnostische Bedeutung der Präcipitine für den Nachweis von Menschenblut . . . . . 62— 64
Gleichartige Receptoren bei verwandten Tieren . . . . . 64— 65
Ist es möglich, die chemisch definierten Eiweißkörper durch Präcipitin zu unterscheiden? . . . . . 66— 67
Sind die präcipitablen Substanzen Eiweißkörper? . . . . . 67— 69
Chemische Natur der Präcipitine 69
Präcipitoide 70
Antipräcipitine . . . . . 70— 71

B. Neue Versuche mit Präcipitinen zur Frage der Antikörperbildung . . . . . 71—114
I. Versuchsmethode . . . . . 71— 74
II. Sind die präcipitablen Substanzen des Maja- und Octopusplasmas Eiweißkörper? . . . . . 74— 76
III. Inwieweit sind die Eiweißkörper bei den verschiedenen Tierarten specifisch differenziert? . . . . . 76— 79
IV. Produzieren auch Kaltblüter Präcipitine? . . . . . 79— 81
V. Präcipitinkurven . . . . . 81— 89
VI. Ueber die Bindung der präcipitablen Substanz des Majaplasmas durch die Zellen normaler und vorbehandelter Kaninchen . 89—100
VII. Sind zur Präcipitinbildung vorgebildete, den Präcipitinen entsprechende Receptoren notwendig? . . . . . 100—103
VIII. Antikörperbildung und Ernährung . . . . . 103—105
IX. Vorgänge während der Latenzperiode . . . . . 105—110
X. Liefern die Zellen des Blutes Präcipitine? . . . . . 110—113
XI. Ein Fall von lokaler Antikörperbildung . . . . . 113—114

A. Resultate früherer Forschungen.

Es ist eine schon länger bekannte Thatsache, daß die verschiedenen Tiere demselben Infektionserreger gegenüber eine verschiedene Widerstandskraft aufweisen; die einen sind empfänglich, die anderen sind immun.

Die Immunität eines Tieres ist hauptsächlich davon abhängig, ob die Art oder Rasse, welcher dasselbe angehört, widerstandsfähig ist, und demnach angeboren.

Die Widerstandsfähigkeit einem Infektionserreger gegenüber kann aber auch von empfänglichen Individuen während des Lebens erworben werden, und zwar geschieht dies in vielen Fällen auf eine sehr eigentümliche Weise, nämlich durch das Ueberstehen der Krankheit selbst. Dadurch, daß der Organismus unter dem Einfluß des betreffenden Infektionserregers gestanden hat, ist er widerstandsfähig gegen denselben geworden. Diese Art der Immunität ist durchaus specifisch, d. h. sie erstreckt sich nicht auf andere Infektionserreger.

Zur Erforschung der Ursachen der Immunität sind verschiedenartige Methoden angewandt worden, nachdem durch die Arbeiten von Pasteur und Koch die experimentelle Grundlage für die Erkenntnis der Infektionskrankheiten überhaupt geschaffen war. In unzähligen Untersuchungen, die vor allem Metschnikoff und seinen Schülern zu verdanken sind, hat man mikroskopisch geprüft, was aus den Spaltpilzen wird, wenn sie in die Gewebe eines natürlich immunen oder eines specifisch immunisierten Tieres eingeführt werden. Es hat sich dabei gezeigt, daß sie gewöhnlich sehr rasch in lebensfähigem Zustande von besonderen mesodermalen Zellen, den Phagocyten, aufgenommen und in denselben zerstört werden. Auf diese Thatsache gründete Metschnikoff seine Phagocyten-

theorie [1]). Die Immunität eines Tieres, sowohl die natürliche wie die specifisch erworbene, beruht danach auf der gesamten Lebensthätigkeit der Phagocyten: Beweglichkeit, positive Chemotaxis den von den Spaltpilzen ausgehenden Substanzen gegenüber, die Fähigkeit, kleine Körper aufzunehmen, und die Produktion von Substanzen, welche Mikrobien zu töten und zu verdauen vermögen, sind die Hauptmomente ihrer Zellthätigkeit. Diese Funktionen werden nicht nur von den meisten Leukocyten (Lymphocyten und Mastzellen sind ausgenommen), sondern auch von manchen Bindegewebs-, Pulpa- und Endothelzellen ausgeübt. Zwei große Gruppen, die Makrophagen und die Mikrophagen, sind nach Metschnikoff vor allem zu unterscheiden. Die Makrophagen werden durch reichliches, mit basischen Anilinfarben leicht färbbares Protoplasma, einen einzigen runden, ovalen oder bohnenförmigen großen Kern charakterisiert; dieselben finden sich im Blute und außerdem sehr reichlich in Milz und Lymphdrüsen. Mikrophagen sind vor allem die polynukleären Leukocyten. — Es kann jetzt wohl als sichergestellt angenommen werden, daß die Freßzellen für die Immunität in der That von großer, vielfach ausschlaggebender Bedeutung sind.

Andere Forscher, so Fodor [2]), Nuttall [3]), Nissen [4]), v. Behring [5]) und Buchner [6]), untersuchten die Körperflüssigkeiten, vor allem das defibrinierte Blut oder Blutserum im Reagensglase auf bakterientötende Eigenschaften. Sie fanden, daß dieselben thatsächlich häufig baktericide Wirkung ausüben, die sich durch eine gewisse Specificität für bestimmte Infektionserreger von der gewöhnlicher Antiseptica unterscheidet. Diese Untersuchungen führten der biologischen Anschauung Metschnikoff's gegenüber zu einer mehr chemischen Auffassung des Immunitätsproblems.

Die baktericiden Wirkungen der frischen Blutsera werden durch baktericide Substanzen hervorgerufen, die Buchner Alexine genannt hat. Diese chemisch nicht genauer definierten und nicht isolierbaren Körper sind hauptsächlich durch ihre leichte Zerstörbarkeit charak-

---

1) Vergl. Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation, Paris 1892, und Metschnikoff, Ueber die Immunität bei Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Cellularlehre. Ergebn. d. allgem. Pathol. von Lubarsch u. Ostertag, Abt. I, 1896.

2) Fodor, Deutsch. med. Wochenschr., 1887.

3) Nuttall, Zeitschr. f. Hyg., 1888, Bd. 4.

4) Nissen, Zeitschr. f. Hyg., 1889, Bd. 6,

5) Behring, Centralbl. f. klin. Med., 1888; Zeitschr. f. Hyg., 1889, Bd. 6.

6) Buchner, Centralbl. f. Bakt., 1889, Bd. 5, No. 25, u. Bd. 6, No. 1 u. 21; Arch. f. Hyg., 1890, Bd. 10; 1893, Bd. 17.

terisiert. Eine Erwärmung auf 55—60° eine halbe bis eine Stunde lang vernichtet ihre Wirksamkeit.

Die baktericide Kraft des Blutserums erwies sich nun häufig beim immunen Tiere stärker als beim empfänglichen. Nissen und v. Behring [1]) stellten fest, daß dies nicht nur bei natürlich immunen, sondern auch bei specifisch immunisierten Tieren der Fall sein kann, sie fanden das Serum der gegen den Vibrio Metschnikovi immunisierten Meerschweinchen im Gegensatz zu normalem Meerschweinchenserum stark baktericid für den zur Vorbehandlung verwandten Vibrio. Die gleiche Veränderung des Serums konstatierte auch Bouchard [2]) bei der Immunisierung mit dem Bacillus pyocyaneus. In anderen Fällen war dagegen kein Zusammenhang der erworbenen Immunität mit baktericiden Substanzen erkennbar.

Diese Widersprüche, die erst später ihre Erklärung fanden, bestimmten v. Behring dazu, sich der Erforschung der antitoxischen Immunität zuzuwenden.

Da viele Infektionserreger ihre pathologische Wirkung durch die Produktion besonderer giftiger Substanzen ausüben, so konnte man daran denken, die Unempfänglichkeit gegen die lebenden Krankheitserreger in der Immunität gegen ihre toxischen Produkte zu suchen. Manche Spaltpilze liefern solche Gifte auch in den Kulturflüssigkeiten in wirksamer Menge. So wurde durch Roux und Yersin das Diphtheriegift gefunden [3]), und bald darauf von Brieger und Fränkel [4]) und von Knud-Faber [5]) auch das Tetanusgift dargestellt, welches von Kitasato [6]) dann genauer untersucht wurde. Man nennt diese giftigen organischen Substanzen, deren chemische Konstitution noch unbekannt ist, Toxine.

Beim Versuch, Tiere durch Einverleibung steigender Dosen gegen solche Substanzen giftfest zu machen, stieß man zuerst auf große Schwierigkeiten, da die Tiere an chronischer Vergiftung zu Grunde gingen. Dieselben ließen sich aber dadurch überwinden, daß man die Behandlung mit abgeschwächtem Toxin einleitete. Eine solche Abschwächung erzielte C. Fränkel [7]) durch Erwärmen auf 60° und

1) Nissen u. Behring, Zeitschr. f. Hyg., 1890, Bd. 8.
2) Bouchard, Paris 1890, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 8, 1890, p. 433.
3) Roux et Yersin, Ann. Inst. Pasteur, 1888, 1889.
4) Brieger u. Fränkel, Berlin. klin. Wochenschr., 1890.
5) Knud-Faber, Berlin. klin. Wochenschr., 1890.
6) Kitasato, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 10, 1891.
7) C. Fränkel, Berlin. klin. Wochenschr., 1890.

Behring [1]) durch Zusatz von Jodtrichlorid. Roux [2]) verwandte dazu Jodjodkaliumlösung. Wenn die Tiere einmal eine gewisse „Grundimmunität“ erlangt hatten, so konnte ihnen zur weiteren Erhöhung ihrer Giftfestigkeit auch unverändertes Toxin eingeführt werden. Es gelang demnach auf diese Weise, gegen Diphtherie- und Tetanusgift zu immunisieren.

Im Verlauf seiner Untersuchungen machte v. Behring mit Kitasato zusammen die wichtige Entdeckung [3]), daß bakterielle Toxine im Organismus zur Entstehung neuer Substanzen Veranlassung geben können, welche befähigt sind, die betreffenden giftigen Produkte der Spaltpilze unschädlich zu machen. Es konnte nachgewiesen werden, daß das Blutserum der gegen Tetanus- oder Diphtheriegift immunisierten Tiere die Wirkung des Tetanus- oder Diphtheriegiftes sowohl im eigenen, wie auch im fremden Tierkörper aufzuheben vermag. Im Gegensatz dazu zeigte das Blut nicht vorbehandelter Tiere, auch wenn dieselben natürliche Giftresistenz besaßen, keine Wirksamkeit.

Bald darauf machte Ehrlich [4]) analoge Versuche mit giftigen Pflanzeneiweißstoffen, mit dem Ricin (aus Ricinussamen) und dem Abrin (aus der Jequiritybohne), indem er weiße Mäuse durch Fütterung mit langsam steigenden Dosen dieser Gifte gegen die lokalen und allgemeinen Wirkungen derselben unempfindlich machte. Das Blut dieser Tiere gewann auch die Eigenschaft, antitoxisch zu wirken. Wurde es dem Ricin oder dem Abrin in genügender Menge zugeführt, so machte es das Gift für normale, nicht vorbehandelte Mäuse vollkommen unschädlich; ebenso schützte es auch die Tiere, wenn es vorher injiziert wurde, gegen die nachfolgende Intoxikation.

Antitoxische Blutsera konnten in der Folgezeit auch noch gegen manche anderen giftigen Produkte des Tier- und Pflanzenreichs dargestellt werden, so von Calmette [5]), Phisalix u. Bertrand [6]) Fraser [7]) gegen Schlangengift, von Wassermann [8]) gegen das Gift

---

1) Behring, Deutsch. med. Wochenschr., 1890.

2) Vaillard, Ann. Inst. Pasteur, 1892, p. 226; Roux et Martin. Ann. Inst. Pasteur, 1894.

3) Behring u. Kitasato, Deutsch. med. Wochenschr., 1890.

4) Ehrlich, Deutsch. med. Wochenschr., 1891.

5) Calmette, Ann. Inst. Pasteur, 1894, 1895, 1897, 1898.

6) Phisalix et Bertrand, Compt. rend. Soc. biol., 1894, 1896.

7) Fraser, Brit. med. Journ., No. 1798, und 1896, No. vom 17. IV. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, p. 149, und Bd. 19, p. 908.

8) Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., 1896, Bd. 22.

des Bacillus pyocyaneus, von KEMPNER [1]) gegen das Toxin des von VAN ERMENGEM [2]) zuerst bei einer Fleischvergiftung aufgefundenen Bacillus botulinus, von PRÖSCHER [3]) gegen Krötengift, von SACHS [4]) gegen Kreuzspinnengift. Doch ist bis jetzt kein sicher erwiesener Fall bekannt geworden, wo der Organismus gegen eine giftige Substanz von bekannter chemischer Konstitution einen Antikörper geliefert hätte.

Bei seinen Versuchen mit Ricin und Abrin hat EHRLICH zum erstenmal eine Messung der Immunität vorgenommen. Er stellte die sicher tödliche Minimaldosis fest und bestimmte den Grad der Immunität durch das Multiplum dieser Dosis letalis, welches von immunisierten Mäusen noch ohne Schädigung ertragen oder durch das tags zuvor eingespritzte antitoxische Serum unschädlich gemacht wurde. Die Berechnung geschah dabei auf 1 ccm Serum und 1 g Versuchstier derart, daß die gefundene Anzahl der durch eine bestimmte Menge Antiserum neutralisierten tödlichen Dosen auf 1 ccm Serum umgerechnet und dann mit dem Gewichte des Versuchstieres multipliziert wurde. v. BEHRING bemaß in der ersten Zeit den Grad des Immunisierungswertes durch diejenige Zahl, welche angiebt, wie viel Gramm Versuchstier durch 1 g Serum gegen die 24 Stunden später injizierte sicher tödliche Minimaldose des Giftes geschützt werden. Beide Forscher gelangten dabei trotz der verschiedenen Bestimmungsart zu übereinstimmenden Resultaten, bis sie beide zur Wertbemessung des Diphtherieserums eine neue Methode anwandten, welche noch genauer arbeitete. Dieselbe unterscheidet sich von den früheren prinzipiell dadurch, daß das Antiserum bei der Prüfung jetzt mit dem Toxin gemischt und mit demselben vereinigt in den Körper des Versuchstieres injiziert wird [5]). Die Einführung der quantitativen Methode in die Immunitätsforschung bedeutete einen großen Fortschritt, sie war nicht allein grundlegend für die praktischen Erfolge

1) KEMPNER u. POLLACK, Deutsch. med. Wochenschr., 1897; KEMPNER, Zeitschr. f. Hyg., 1897, Bd. 26.

2) VAN ERMENGEM, Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 19; Zeitschr. f. Hyg., 1897, Bd. 26.

3) PRÖSCHER, HOFMEISTER's Beitr. z. chem. Phys. u. Path., 1902, Bd. 1.

4) SACHS, Hofm. Beitr. z. chem. Phys. u. Path., 1902, Bd. 2.

5) Siehe EHRLICH, KOSSEL u. WASSERMANN, Ueber Gewinnung und Verwendung des Diphtherieheilserums, Deutsch. med. Wochenschr., 1894, und EHRLICH, Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums, Klin. Jahrbuch, 1897, Bd. 6.

der Serumtherapie, sonder ermöglichte auch ein weiteres Eindringen in die Wirkungsweise der Antikörper.

Die antitoxische Kraft des Serums zeigte sich bei Ehrlich's Versuchen mit Ricin und Abrin dem Grade nach abhängig von der Stärke der Giftfestigkeit des blutliefernden Tieres. Weitere Forschungen ergaben aber, daß bei den mit Gift vorbehandelten Tieren zwischen Giftfestigkeit und Schutzkraft des Blutserums ein notwendiger Zusammenhang nicht unter allen Umständen zu bestehen braucht. Roux und Vaillard [1]) sahen Tiere und Menschen, deren Blut Antitoxin enthielt, an Tetanus zu Grunde gehen. v. Behring [2]), Wladimiroff [3]) beobachteten im Verlaufe der Immunisierung mit Tetanustoxin bei den Versuchstieren öfters nicht nur keine größere Resistenz, sondern im Gegenteil eine sehr starke Giftüberempfindlichkeit, und trotzdem lieferten diese Tiere gleichzeitig Antitoxin. Umgekehrt kommt auch specifisch erworbene Giftimmunität ohne entsprechenden Antitoxingehalt des Blutes vor. Aktiv immunisierte Tiere können nach dem Urteile vieler Beobachter unempfindlich bleiben, nachdem das Antitoxin aus ihrem Blutplasma verschwunden ist, und Dreyer und Madsen [4]) berichten sogar von einem Kaninchen, das gegen Diphtheriegift unempfindlich wurde, ohne daß eine Spur von Antitoxin in seinem Serum nachweisbar war. Es geht aus diesen Beobachtungen hervor, daß die in den Organismus eingeführten Toxine Veränderungen an den Zellen veranlassen, welche die Giftfestigkeit derselben entweder steigern oder herabsetzen. Die Antitoxinproduktion ist demnach nur eine Teilerscheinung unter den an den Zellen sich abspielenden Reaktionen.

Die Immunität, welche einem Tiere durch Injektion eines antitoxischen Serums einem Toxin gegenüber verliehen wird, ist auch sonst schon, wenn man auch nur den Gehalt seines Blutes an Antikörper ins Auge faßt, von der durch Behandlung mit Toxin hervorgerufenen prinzipiell verschieden; sie wird daher nach Ehrlich als passive Immunität von der aktiven, bei welcher das Tier den Antikörper selbst produziert, streng abgetrennt. Die passive Immunität wird sofort gegeben, sobald das schützende Blutserum in die Cirkulation gelangt. Die aktive Immunität muß dagegen ganz allmählich erworben werden. Dafür ist sie aber auch von längerem

1) Roux et Vaillard, Ann. Inst. Pasteur, 1893.
2) Behring, Deutsche med. Wochenschr., 1893; v. Behring u. Kitashima, Berliner klin. Wochenschr., 1901.
3) Wladimiroff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, 1893.
4) Dreyer u. Madsen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901.

Bestand, während die passive Immunität nach kürzerer Zeit verschwindet, da die Antikörper im Organismus auf noch unbekannte Weise zerstört werden und teilweise auch durch Uebergang in die Ex- und Sekrete eine Verminderung erfahren können. Die Behandlung mit Blutserum eignet sich daher nicht, um größere Menschenmengen gegen eine Infektionskrankheit zu schützen, wie man es durch aktive Immunisierung, z. B. durch die Vaccination, erreicht. Sie bietet aber den großen Vorzug, daß sie auch zu Heilzwecken benützt werden kann. Eine aktive Immunisierung kann wohl in einzelnen Fällen auch nach der Infektion noch möglich sein, so bei der Lyssa, wo die Infektionsdauer eine sehr lange ist; im allgemeinen ist sie aber zu Heilzwecken nicht anwendbar. Uebertragung der passiven Immunität kann dagegen zu therapeutischen Zwecken verwertet werden. Zur Heilung der schon bestehenden Intoxikationserscheinungen sind aber sehr viel größere Dosen notwendig als zur Immunisierung, zum Schutze gegen die nachfolgende Einführung des Toxins[1]). Ganz besonders ungünstig liegen die Verhältnisse in dieser Beziehung beim Tetanus. Aber auch hier handelt es sich doch um ein wahres Heilmittel, da das Antitoxin, wie Dönitz[2]) nachweisen konnte, nicht nur das im Blute kreisende Toxin unschädlich macht, sondern auch dann noch lebensrettend wirken kann, wenn das Gift schon Verbindungen mit den Körperzellen eingegangen ist, die ohne Serumtherapie zum Tode führen.

Um die Aufhebung der Giftwirkung durch das antitoxische Serum zu erklären, nahmen v. Behring und Ehrlich von Anfang an an, daß es sich dabei um eine direkte chemische Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin handelt. Roux schloß dagegen aus seinen Experimenten, daß die Antitoxine erst durch Vermittelung des lebenden Körpers ihre Wirkung entfalten. Diese Ansicht teilte auch Buchner[3]), der sogar von einer rasch eintretenden Giftfestigung der Zellen durch das Antitoxin sprach, welche sich von den anderen Arten der Immunisierung nicht wesentlich unterscheiden sollte. Die

1) Vergl. Behring u. Wernecke, Ueber Immunisierung und Heilung von Versuchstieren bei Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892; und Behring u. Knorr, Ueber den Immunisierungswert und Heilwert des Tetanusheilserums bei weißen Mäusen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893.

2) Dönitz, Deutsche med. Wochenschr., 1897, No. 27.

3) Buchner, Schutzimpfung und andere individuelle Schutzmaßregeln. Handbuch d. speciellen Therapie d. Infektionskrankheiten von Penzoldt u. Stintzing, 1894.

genannten Forscher gelangten zu dieser Ueberzeugung auf Grund der Beobachtung, daß die Wirkung des Antitoxins auf das Toxin in einem gesunden und einem durch Eingriffe geschädigten Organismus durchaus verschieden sein kann. Roux hatte mit Martin [1]) und Vaillard [2]) zusammen nach dieser Richtung hin Versuche angestellt und dabei gefunden, daß Gemische von Tetanus- und Diphtheriegift mit dem zugehörigen Antiserum, die für normale Meerschweinchen unschädlich waren, toxisch wirken konnten, wenn die Meerschweinchen außerdem noch mit anderen Spaltpilzen behandelt wurden. Diese Resultate wiesen im Verein mit den schon erwähnten Erfahrungen an Tieren, die im Verlaufe der Immunisierung giftüberempfindlich wurden, darauf hin, daß die Toxine durch die zugehörigen Antitoxine nicht zerstört werden. Calmette [3]) und Wassermann [4]) unterstützten diese Anschauung, indem sie nachwiesen, daß Schlangengift und Gift des Bacillus pyocyaneus aus unwirksamen Gemischen mit Antiserum durch Erhitzen wieder frei gemacht werden können.

Martin und Cherry [5]) zeigten dem gegenüber aber beim Schlangengift und Diphtherietoxin, daß die im Tierkörper unwirksamen Toxin-Antitoxingemische nur in der ersten Zeit durch Erwärmen wieder giftig werden, nach längerem Kontakt dagegen nicht wieder zu aktivieren sind. Die Reaktionszeit, nach welcher kein Toxin mehr durch Erwärmen erhalten werden konnte, betrug beim Schlangengift etwas weniger als $^1/_2$ Stunde, beim Diphtherietoxin 2 Stunden. Diese Versuche sprechen demnach für eine chemische Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin. Dieselbe ist jedoch nicht hochgradig genug, um schon in kurzer Zeit eine Veränderung des Toxinmoleküls herbeizuführen. Eine Zerstörung des Giftes braucht zur Erklärung einer direkten Antikörperwirkung aber auch gar nicht angenommen zu werden. Das Antitoxin kann das Toxin auch schon dadurch unschädlich machen, daß es sich mit demselben verbindet und auf diese Weise eine Vereinigung des Toxins mit den giftempfindlichen Zellen verhindert. Das Antitoxin muß daher seine Wirksamkeit verlieren, sobald die Affinität des Toxins zu den Körperzellen eine größere ist als die zum Antitoxin.

Für eine direkte chemische Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin

1) Roux et Martin, Ann. Inst. Pasteur, 1894, p. 624.
2) Roux, ebenda, p. 723.
3) Calmette, Ann. Inst. Pasteur, 1895, p. 250.
4) Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 22, 1896.
5) Martin u. Cherry, Proc. Roy. Soc. London, Vol. 63, 1898.

sprechen noch viele Thatsachen. Ehrlich [1]) führte diesen Beweis vor allem mit Hilfe des Ricins, das neben seiner Giftwirkung im Tierkörper noch die bei Kobert von Stillmark [2]) entdeckte Eigenschaft besitzt, die Blutkörperchen des defibrinierten Blutes im Reagensglase zusammenzuballen. Es ergab sich, daß das Antiricinserum auch diese außerhalb des Organismus in Kraft tretende Beeinflussung der Blutkörper aufzuheben vermag. Dabei zeigte eine genaue quantitative Untersuchung, daß dieselben relativen Antiricinmengen, welche die Blutfällung im Reagensglase verhinderten, verlangsamten oder unbeeinflußt ließen, auch die Giftwirkung im Tierkörper aufhoben, abschwächten oder gar nicht modifizierten. Die antitoxische Kraft wurde demnach durch keine Reaktion des lebenden Organismus verstärkt. Eine quantitative Einwirkung des Antitoxins in vitro wurde in ähnlicher Weise auch beim giftigen Aalblutserum durch H. Kossel [3]), beim Cobragift durch Stephens und Myers [4]), beim Crotin durch Morgenroth [5]) und beim Tetanolysin, dem blutauflösenden Bestandteile des Tetanusgiftes, durch Ehrlich [5]) festgestellt.

Einen weiteren Beweis für die unmittelbare Einwirkung der Antikörper brachten Martin und Cherry [6]). Sie filtrierten sowohl Diphtheriegiftlösungen, als auch Diphtherieantiserum durch besondere Gelatinefilter bei 50 Atmosphären Druck und konstatierten, daß nur das Gift durch das Filter ging, das Antitoxin dagegen nicht. Setzten sie nun ein Gemenge von Toxin und Antitoxin nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden dem Filtrationsverfahren aus, so fanden sie im Filtrat kein Diphtheriegift. Es mußte demnach eine Verbindung des Toxins mit dem Antitoxin stattgefunden haben, welche die Filtration desselben verhinderte.

Wäre die Anschauung richtig, daß die passive Immunität auf einer durch das Antitoxin bedingten cellulären Reaktion beruht, so müßte das Antitoxin sich auch ebenso wirksam oder noch wirksamer erweisen, wenn es vor dem Toxin mit den Zellen in Zusammenhang gebracht wird, als bei gleichzeitiger Zuführung. Dies ist aber nicht der Fall [Aronson [7])]. Besonders überzeugend sind in dieser Be-

1) Ehrlich, Fortschr. d. Med., 1897, No. 2.
2) Stillmark, Arb. d. pharmakol. Inst. zu Dorpat, Bd. 3, 1889.
3) H. Kossel, Berliner klin. Wochenschr., 1898, No. 12.
4) Stephens u. Myers, Journ. of Pathol. and Bact., Vol. 3, 1898.
5) Berliner klin. Wochenschr., 1898, No. 12. Bem. Ehrlich's i. d. Disk. zu Kossel's Vortrag.
6) Martin and Cherry, Proc. Roy. Soc. London, Vol. 63, 1898.
7) Aronson, Berl. klin. Wochenschr., 1894.

ziehung die Versuche Römer's [1]) mit Abrin an der Kaninchenconjunctiva. Dieses Gift ruft, wenn es mit der Bindehaut des Auges in Berührung kommt, sehr starke Entzündungen hervor, ist aber völlig wirkungslos, wenn es mit der nötigen Menge Antiabrinserum versetzt worden ist. Das antitoxische Serum verhindert die Giftwirkung dagegen nicht, wenn es kurze Zeit vor dem Abrin auf die Conjunctiva gebracht wird.

Für eine chemische Verbindung zwischen Gift und Gegengift spricht ferner die Thatsache, daß das Verschwinden der Giftwirkung in den Gemischen von Toxinlösung und antitoxischem Serum in vitro sich von der Zeit abhängig erweist und auch rascher erfolgt, wenn die Temperatur eine höhere und die Konzentration der Lösung eine stärkere ist, genau wie bei bekannten chemischen Reaktionen [Knorr [2]), Ehrlich [3])]. Die Beeinflussung der Giftwirkung durch das specifisch gewonnene Gegengift vollzieht sich ferner, sofern es sich um vollständige Unschädlichmachung des Giftes handelt, nach streng zahlenmäßiger Gesetzmäßigkeit derart, daß 10 Teile Antiserum auch 10mal mehr Toxin unschädlich machen als 1 Teil Antiserum, wie man es auch sonst bei chemischen Prozessen zu sehen gewohnt ist [Knorr [2]), Ehrlich [3]), Cobbett und Kanthack [4]), Römer [5])].

Ein genaueres Studium zahlreicher Diphtherietoxine zeigte aber, daß sich bei der Neutralisation derselben durch das Antitoxin sehr komplizierte Vorgänge abspielen müssen. Diese Verhältnisse sind von Ehrlich [6]) durch mühevoll durchgeführte Bindungsversuche aufgeklärt worden. Das Diphtheriegift ist nach diesen Untersuchungen Ehrlich's, die durch Madsen [7]) vollkommene Bestätigung fanden, kein einheitlicher Körper, sondern aus vielen verschiedenen Substanzen zusammengesetzt, welche sich durch ihre Giftigkeit für die Versuchstiere einerseits, durch ihre chemische Affinität zum Antitoxin andererseits voneinander unterscheiden lassen. Die genauere Untersuchung geschah mit der Methode der partiellen Sättigung. Man bestimmt zunächst die Menge des antitoxischen Serums, die gerade ausreicht, um eine bestimmte Giftdose vollkommen unschädlich zu machen. Fügt man

1) Römer, v. Gräfe's Arch. f. Ophthalmol., Bd. 52, 1901.

2) Knorr, Habilitationsschrift, Marburg 1896.

3) Ehrlich, Klin. Jahrbuch, Bd. 6, 1897.

4) L. Cobbett u. A. Kanthack, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24. 1898, p. 129.

5) Römer, v. Gräfe's Arch. f. Ophthalmol., Bd. 52, 1901.

6) Ehrlich, Klin. Jahrbuch, Bd. 6, 1897; Deutsche med. Wochenschr., 1898.

7) Madsen, Ann. Inst. Pasteur, 1899.

derselben Giftdose nun nicht mehr die ganze zur völligen Neutralisation notwendige Antitoxinmenge zu, sondern etwas weniger, z. B. $^9/_{10}$ davon, so sollte man erwarten, daß jetzt auch $^9/_{10}$ der in der Giftmenge enthaltenen tödlichen Dosen verschwunden sind und $^1/_{10}$ davon wirksam bleibt. Dies ist aber nicht der Fall, die Abnahme der Giftwirkung beim Serumzusatz erfolgt nicht entsprechend dem zugefügten Antitoxin, sondern sprungweise. Im frischen Gift können so schon zwei Substanzen abgetrennt werden, das Toxin, welches die eigentliche Giftwirkung bedingt, und das „Toxon", welches keine akuten Gifterscheinungen veranlaßt, aber die bei der Diphtherie vorkommenden Nachkrankheiten, Paresen und Marasmus, hervorruft. Beide Substanzen vermögen Antitoxin zu binden; das Toxon besitzt aber geringere Affinität und wird daher vom Antitoxin erst dann in Beschlag genommen, wenn alle Toxinmoleküle gesättigt sind. Es gelingt daher durch richtigen Zusatz von Antiserum, die Toxine völlig wegzuneutralisieren, so daß nur noch die Toxone ungebunden bleiben. Man erhält dadurch ein Gift, das bei den Versuchstieren nur noch die nach längerer Inkubationszeit auftretenden Lähmungen hervorruft. Dreyer und Madsen[1]) haben mit solchen Toxonen immunisiert und dabei bei Pferden, Ziegen und Schafen ein antitoxisches Serum gewonnen, das sich durch nichts von einem mit Toxin erzielten unterschied. Sie fanden bei dieser Gelegenheit, daß die Wirkung des Antitoxins in den Mischungen von Diphtheriegift und Immunserum bei Meerschweinchen stärker hervortrat als bei Kaninchen. Ein Gemisch, das bei Meerschweinchen nur noch Toxonwirkung zeigte, besaß für das Kaninchen noch freies Toxin; wurde weiter Antiserum zugesetzt, so daß die Mischung für Meerschweinchen keine nachweisbaren Vergiftungserscheinungen hervorrief, so wirkte sie bei Kaninchen noch als Toxon. Dieser Befund spricht aber nicht, wie Gruber[2]) meint, gegen die Ehrlich'sche Deduktion. Er erklärt sich dadurch, daß die Kaninchen empfindlicher gegen Diphtheriegift sind als Meerschweinchen. Speciell ist dabei hervorzuheben, daß die Definition des keine Nekrose hervorrufenden, nur spät auftretende Lähmung bedingenden Toxons ausschließlich am Meerschweinchen abgeleitet ist. Daß die Eigenschaften eines Giftes aber nicht in unveränderter Weise bei allen verschiedenen Tierarten hervortreten, ist bekannt; eine toxische Gruppe, die für ein bestimmtes Tier hoch toxisch ist, kann für ein anderes unwirksam sein. Ein

1) Dreyer u. Madsen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901.
2) Gruber, Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 46.

gutes Beispiel dafür bilden die Tetanusgifte Typus Behring und Typus Tizzoni, die, an Mäusen geprüft, die gleiche Toxicität entfalten, Kaninchen gegenüber aber um das 200—300fache differieren. Ebenso wie eine beim Meerschweinchen als Toxon sich äußernde Gruppe bei Kaninchen noch als Toxin wirkt, so kann es auch noch einen weiteren Bestandteil des Diphtheriegiftes geben, der beim Meerschweinchen gar keine Erscheinungen mehr macht, beim Kaninchen aber durch seine Toxonwirkungen noch nachweisbar ist. Bemerkenswert ist aber die Beobachtung, daß die für Meerschweinchen wirkungslosen Gift-Antiserumgemische auch bei der Prüfung an Kaninchen kein freies Toxin mehr besitzen, sondern nur Toxon enthalten, das vom Antitoxin erst dann gebunden wird, wenn kein freies Toxin mehr daneben besteht. Diese Thatsache bestätigt geradezu die Ehrlich'sche Anschauung.

Die Stärke einer bestimmten Diphtheriegiftlösung bleibt aber auch für die gleiche Tierspecies nicht konstant, sie wird schon bei einfacher Aufbewahrung stark verringert, so daß immer größere Mengen derselben erforderlich werden, um die Versuchstiere zu töten. Diese Abschwächung des Giftes beruht auf einer Veränderung des Toxins, welches in eine ungiftige Modifikation, das „Toxoid" übergeht. Ehrlich konstatierte dabei die interessante Thatsache, daß die Fähigkeit, Antitoxin zu binden, bei der Abschwächung des Giftes vollkommen erhalten bleiben kann. Er schließt daraus mit Recht, daß derjenige Atomkomplex des Toxinmoleküls, welcher die Giftwirkung bedingt und bei der Toxoidbildung unwirksam wird, von demjenigen durchaus verschieden sein muß, der sich mit dem Antitoxin verbindet, und unterscheidet daher eine toxophore und eine haptophore Gruppe des Diphtheriegiftes. Ob jedes einzelne Toxin-, Toxoid- oder Toxonmolekül nur eine einzige oder mehrere verschiedene haptophore Komplexe besitzt, geht aus den Versuchen nicht hervor.

Madsen [1]) untersuchte in gleicher Weise auch das Tetanolysin und gelangte dabei zu völlig analogen Vorstellungen. Ganz entsprechende Verhältnisse wurden auch für das Schlangengift von Myers [2]), für das Staphylotoxin von M. Neisser und Wechsberg [3]) festgestellt.

---

1) Madsen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 1899.

2) Myers, Journ. of Pathol. and Bacteriol., Edinburgh-London, Vol. 6, 1900, p. 415.

3) M. Neisser u. Wechsberg, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901.

Jacoby [1]) bediente sich ebenso des Antitoxins, um die komplexe Natur des Ricins klarer zu legen. Ich [2]) verwandte dieselbe Versuchsanordnung zur Prüfung des Seesterngiftes, wobei ich das vorgebildete Antitoxin des normalen Kaninchenserums benutzte.

Auf Grund seiner experimentell begründeten Anschauungen über den Bau der Toxine und ihre Beziehungen zu den Antitoxinen versuchte Ehrlich auch das so dunkle Problem der Entstehungsweise der Antikörper verständlich zu machen [3]). Die wunderbarste Erscheinung an den im Organismus entstehenden Antikörpern ist ihre Specificität. So macht z. B. das Tetanusantitoxin nur das Tetanustoxin unschädlich, während es gegen Diphtheriegift vollständig unwirksam ist und umgekehrt. Antiricinserum wirkt nur auf Ricin und Antiabrinserum nur auf Abrin. Die Ausnahmen [4]) von dieser fundamentalen Regel, welche sich durch ähnliche Beschaffenheit der betreffenden bindenden Gruppen erklären, bestätigen nur das allgemeine Gesetz. Diese merkwürdige Beziehung zwischen dem Toxin und dem Gegenkörper, zu dessen Entstehung es Veranlassung giebt, bestimmte manche Forscher dazu, das Antitoxin aus dem Toxin selbst abzuleiten. Gegen diese Möglichkeit spricht vor allem die Thatsache, daß die Antitoxinproduktion in manchen Fällen eine so gewaltige sein kann, daß die Menge des entstandenen Antitoxins der des injizierten Toxins in keiner Weise entspricht [Knorr [5])]. Verschiedene Beobachtungen sprechen auch dafür, daß der aktiv immunisierte Organismus längere Zeit nach der die Antikörperbildung veranlassenden Einspritzung des Toxins noch Antitoxin liefern kann. Ein gutes Beispiel dafür ist der vielgenannte Fall von Roux und Vaillard [6]), die einem Kaninchen von 2 kg im Verlauf von 20 Tagen 200 g Blut entzogen und trotzdem nur eine ganz unerhebliche Abnahme des durch vorhergehende Injektionen von Tetanusgift bedingten Antitoxingehaltes seines Blutes konstatierten, wie sie auch bei dem Kontrolltier, dem keine Blutentziehungen gemacht worden waren, beobachtet wurde. In gutem Einklange damit steht auch ein Versuch von Salomonsen und Madsen [7]), welche den Antitoxingehalt des Blutes

1) Jacoby, Hofmeister's Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol., Bd. 1, 1901.
2) v. Dungern, Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 1, 1901.
3) Ehrlich, Klin. Jahrbuch, Bd. 6, 1897.
4) Siehe Calmette, Ann. Inst. Pasteur, 1895.
5) Knorr, Münch. med. Wochenschr., 1898.
6) Roux, Ann. Inst. Pasteur, 1893.
7) Salomonsen u. Madsen, Compt. rend. Acad. Sciences, 1898.

bei einem aktiv immunisierten Tiere durch Beförderung der Sekretion mittels Pilokarpins vermehren konnten. Die Annahme, daß die Antitoxine modifizierte Toxine sind, kann uns auch gar keine Erklärung für die specifische Wirkung derselben geben, da bei bekannten chemischen Prozessen kein Analogon dafür zu finden ist, daß gerade ähnlich organisierte Körper besonders stark aufeinander einwirken.

Die Antikörper sind daher als echte Reaktionsprodukte des Organismus aufzufassen. Wie erklärt sich dann aber ihre specifische Wirkung und ihre specifische Entstehung? Nach der Ehrlich'schen Theorie einfach dadurch, daß die specifische Beziehung des Toxins zu dem zugehörigen Reaktionsprodukt des Organismus gar nicht erst entsteht, sondern schon vorgebildet vorliegt. Wenn das Toxin in einen antitoxinspendenden Tierkörper eingeführt wird, so hat es zu irgend welchen chemischen Gruppen des Protoplasmas irgend welcher Zellen chemische Affinität und tritt daher mit diesen bindenden Gruppen, welche Ehrlich Receptoren nennt, in Verbindung. Das Protoplasma besitzt aber nicht nur eine oder wenige Arten solcher Receptoren, sondern entsprechend seiner komplizierten Struktur sehr viele verschiedenartige bindende Atomkomplexe. Da die Toxine ihrerseits auch verschieden organisiert sind, so wird jedes derselben, wenn es mit den Zellen in Kontakt gerät, auch von einem andersartigen Receptor verankert werden müssen. Die chemische Affinität ist es demnach, welche die Beziehung zwischen Toxin und Receptor herstellt. Genau die gleiche chemische Verwandtschaft bedingt nun auch die specifische Wirkung des Antitoxins auf das Toxin. Das Antitoxin ist nämlich nach Ehrlich's Hypothese nichts anderes als der Receptor, welcher nach der Verbindung mit dem Toxin von der Zelle im Ueberschuß produziert und dann ins Blut abgestoßen wird.

Wir haben schon gesehen, daß drei Thatsachen in der Antitoxinlehre als sichergestellt angesehen werden können, die ich nochmals im Zusammenhang aufzählen möchte:

1) Das Antitoxin verbindet sich chemisch mit dem Toxin.

2) Die dabei in Betracht kommende Gruppe des Toxins ist von dem die Giftigkeit bedingenden Atomkomplex verschieden.

3) Die haptophoren Gruppen verschiedener Antitoxine sind im allgemeinen verschieden und vereinigen sich nur mit den entsprechenden haptophoren Gruppen der zugehörigen Toxine, welche zu ihrer Entstehung Veranlassung gegeben haben.

Diesen Ergebnissen der experimentellen Forschung fügt Ehrlich noch die weitere Behauptung hinzu: Antikörper und Receptor sind identische Substanzen, oder genauer gesagt, das Antitoxin be-

sitzt die gleiche bindende Gruppe wie derjenige Atomkomplex des Protoplasmas, welcher das Toxin im Organismus bindet, und unterscheidet sich von demselben nur dadurch, daß es infolge von Ueberproduktion ins Blut abgestoßen ist, während der Receptor noch am Protoplasma haftet.

Diese theoretische Annahme, welche das Rätsel der Specificität der Antikörper auf so einfache Weise löst, kann dann als genügend sichergestellt angesehen werden, wenn bewiesen wird, daß im Organismus der antitoxinspendenden Tiere wirklich Gruppen vorhanden sind, welche das Toxin dem Antitoxin entsprechend binden, und wenn ferner gezeigt werden kann, daß diese Gruppen durch die specifische, aktive Immunisierung eine Vermehrung erfahren. Es können nun in der That beweisende Beobachtungen angeführt werden, welche diesen beiden Erfordernissen genügen. Wassermann war der erste, der nach solchen Beweisen suchte. Er machte mit Takaki zusammen [1]) Versuche an Meerschweinchen mit Tetanusgift, dessen Beziehung zum Nervensystem ja klar hervortritt, und fand dabei, daß die Wirkung dieses Toxins wirklich durch Zusatz von zerriebenem Gewebe des Centralnervensystems aufgehoben wird. Mischte er Tetanusgift mit einer genügenden Menge Meerschweinchengehirn, so verursachte dieses Gemisch, wenn es einem Meerschweinchen injiziert wurde, gar keine Krankheitserscheinungen, während eine viel geringere Dose des Giftes, ohne Gehirnzusatz eingespritzt, den Tod des Versuchstieres bedingte. Schwächer schützte eine Emulsion von Rückenmark, dessen Gewebe ja auch verhältnismäßig weniger Zellmaterial besitzt. Alle anderen Organe des Meerschweinchens erwiesen sich als unwirksam. Wassermann's Befund wurde unabhängig von ihm noch von Ransom [2]) und auch von Asakawa [3]) erhoben und außerdem von Metschnikoff [4]), Marie [5]), Blumenthal [6]) Knorr [7]), Milchner [8]), Danysz [9]), Zupnik [10]) bestätigt. Man beobachtete dabei, daß das Centralnervensystem vieler Säugetiere das Tetanusgift un-

1) Wassermann, Berl. klin. Wochenschr., 1898, No. 1; Wassermann und Takaki, Ebenda.

2) Mitgeteilt durch Behring, Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 5.

3) Asakawa, Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 24, p. 234.

4) Metschnikoff, Ann. Inst. Pasteur, 1898.

5) Marie, Ann. Inst. Pasteur, 1898.

6) Blumenthal, Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 12.

7) Knorr, Münch. med. Wochenschr., 1898.

8) Milchner, Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 16.

9) Danysz, Ann. Inst. Pasteur, 1899.

10) Zupnik, Prager med. Wochenschr., 1899.

schädlich zu machen vermag, so das des Menschen, des Pferdes, des Meerschweinchens, des Kaninchens. Das Gehirn des Huhnes zeigt eine geringere, das der Schildkröten eine äußerst schwache und das der Frösche gar keine Wirksamkeit [Metschnikoff[1]), Courmont et Doyon[2])]. Unter diesen Tieren erkranken die Säugetiere sehr leicht an Tetanus. Das Huhn erträgt sehr große Dosen bei subkutaner oder intraperitonealer Einspritzung, erliegt aber sehr leicht, wenn subarachnoideal injiziert wird [Roux et Borrel[3])]. Die Schildkröten sind vollkommen refraktär gegen das Tetanusgift [Metschnikoff[1])], die Frösche dagegen recht empfindlich, wenn sie bei höherer Temperatur gehalten werden (Courmont et Doyon, Metschnikoff). Nach Untersuchungen von Blumenthal und Wassermann[4]) und von Ransom[5]) wird das Tetanusgift auch im lebenden Tier vom Centralnervensystem gebunden. Das Nervengewebe der Meerschweinchen und Kaninchen verliert dadurch je nach der Menge des eingeführten Toxins und der Art der Injektion entweder teilweise oder vollkommen die Eigenschaft, als Emulsion antitoxisch zu wirken, und kann sogar toxisch werden.

Das Gehirn des Meerschweinchens hebt die Wirkung des Tetanusgiftes im Gegensatz zum antitoxischen Blutserum nicht konstant auf, wenn es getrennt vom Gift injiziert wird. Immerhin konnte Wassermann einige Fälle beobachten, wo der Tod verhindert wurde, wenn die Hirnemulsion tags zuvor oder selbst einige Stunden nach der tödlichen Giftdose eingeführt wurde. Marie kam dagegen bei analogen Versuchen zum entgegengesetzten Resultate. Das Widersprechende dieser Befunde erklärt Wassermann dadurch, daß die das Tetanusgift bindenden Gruppen in diesen Fällen nicht wie diejenigen des Antitoxins frei sind, sondern am Gewebe der Nervenzellen festsitzen, aus dem sie nur bei einzelnen Tieren durch Auflösung im Blutplasma in die allgemeine Cirkulation und damit in den Bereich des Giftes gelangen können. Wässerige Auszüge aus den als Emulsion wirksamen Teilen des Centralnervensystems zeigten demnach auch gar keine Einwirkung auf das Tetanusgift (Wassermann). Erwärmen auf 55—60° verändert weder die Wirkung des Antitoxins noch die des Nervenzellengewebes; stärkerer Zusatz von Kochsalz verhindert dieselbe bei beiden Substanzen (Knorr).

1) Metschnikoff, Ann. Inst. Pasteur, 1898.
2) Courmont et Doyon, Compt. rend. Soc. d. Biol., 1898.
3) Roux et Borrel, Ann. Inst. Pasteur, 1898.
4) Blumenthal, Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 12.
5) Ransom, Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 13 u. 14.

Das Centralnervensystem vermag nach den Untersuchungen von Kempner und Schepilewsky [1]) auch das Botulismusgift, welches zum Nervensystem ja auch Beziehungen besitzt, in ganz ähnlicher Weise unschädlich zu machen. Das Cobragift wird dagegen nach Myers [2]) von der Gehirnemulsion des Meerschweinchens nicht gebunden. Die anderen Organe, Knochenmark, Lymphdrüsen, Milz, Thymus, Nieren, Muskeln, Hoden, Eierstock, zeigten sich auch unwirksam, die Nebennieren allein beeinflußten das Schlangengift. Die tödliche Wirkung des Diphtheriegiftes kann ebensowenig durch Vermischen mit Hirnsubstanz aufgehoben werden.

Die Beobachtungen von Wassermann und Ransom haben eine sehr verschiedene Beurteilung erfahren. Wassermann, Ransom, Knorr, Ehrlich [3]), Weigert [4]) u. A. schließen daraus, daß in den Ganglienzellen der tetanusempfindlichen Säugetiere wirklich Receptoren vorhanden sind, welche das Tetanusgift in gleicher Weise wie die specifischen haptophoren Gruppen des Antitoxins chemisch binden. Nach der Anschauung von Roux und Borrel [5]), Gruber [6]) u. A. ist das Vermögen des Centralnervensystems, Tetanusgift unschädlich zu machen, dagegen eine Absorptionserscheinung, die weder mit der Giftwirkung noch mit der Antitoxinbildung etwas zu thun hat. Mir scheinen die genannten Beobachtungen mehr zu Gunsten der Wassermann'schen Auffassung zu sprechen. Die Thatsache, daß die Zellen des Centralnervensystems der tetanusempfindlichen Säugetiere im Gegensatz zu den anderen das Vermögen besitzen, das Tetanusgift und gerade nur dieses zu verankern, ist doch gewiß ein sehr auffallender Vorgang, der sich nur schwer durch eine Absorptionswirkung erklären läßt; Absorptionserscheinungen zeigen ja sonst kein so specifisches Verhalten. Durch die Annahme einer chemischen Bindung wird dasselbe dagegen viel verständlicher. In neuester Zeit hat Marx [7]) an der Hand ausgedehnter Versuchsreihen auch nachgewiesen, daß der Zusatz von Meerschweinchengehirn die Tetanusgift neutralisierende Wirkung des Tetanusantitoxins zu unterstützen vermag, was anfangs nach einem von v. Behring mitgeteilten Versuche

1) Kempner u. Schepilewsky, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, 1898.
2) Myers, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 1899.
3) Ehrlich, Sem. méd., 1899 etc.
4) Weigert, Ergebnisse d. allg. Pathol. von Lubarsch und Ostertag, Jahrg. 4, 1897.
5) Roux et Borrel, Ann. Inst. Pasteur, 1898.
6) Gruber, Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 47.
7) Marx, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 1902.

Kitashima's[1]) nicht der Fall zu sein schien. Der vom Gehirn in Beschlag genommene Teil des Toxins bindet demnach kein Antitoxin mehr. Die Annahme, daß beide Körper, das Antitoxin und eine an der Hirnsubstanz haftende Gruppe, in gleicher Weise das Toxin durch Besetzung seiner haptophoren Gruppe unschädlich machen, wird dadurch wesentlich unterstützt. Auf die negativen Befunde, bei denen das Gehirn giftempfindlicher Tiere sich unwirksam erwies, möchte ich geringeren Wert legen, da beim Absterben der Zellen ja Umsetzungen eintreten können, durch welche die giftbindenden Gruppen des Protoplasmas ihre Affinität zum Gift verlieren. Die Beobachtung von Danysz, wonach ein unwirksames Gemisch von Hirn und Tetanusgift durch 5-tägige Maceration in physiologischer Kochsalzlösung wieder giftig wird, läßt sich in diesem Sinne deuten, vorausgesetzt, daß die verwandte Toxinlösung frei von Tetanussporen war. Auch kann man zur Erklärung mit Ehrlich[2]) annehmen, daß die Zahl der bindenden Gruppen im Centralnervensystem der giftempfindlichen Tiere nicht immer groß genug ist, um im Reagensglasversuch einen Ausschlag zu geben. Es ist demnach wenigstens nicht unwahrscheinlich, daß im Centralnervensystem der tetanusempfindlichen Tiere Receptoren vorhanden sind, welche das Gift nach Art des Antitoxins binden.

Den Antikörpern durchaus entsprechende Substanzen finden sich aber auch häufig im Blutserum normaler Tiere. So fand Wassermann[3]) zuerst das Serum von manchen gesunden Menschen, die nachweislich nie an Diphtherie erkrankt waren, wirksam gegen Diptheriegift, was durch Abel bestätigt wurde[4]). Fischl und v. Wunschheim[5]) beobachteten das Gleiche beim Serum sehr vieler Neugeborener. Roux und Martin[6]), Cobbet[7]) und Meade Bolton[8]) konstatierten Diphtherieantitoxin auch im Blute vieler normalen Pferde, obgleich diese Tiere gegen Diphtheriebacillen völlig refraktär sind. Das Pferdeserum enthält außerdem nach Ehrlich[9]) Antitetanolysin und ferner auch Antistaphylotoxin und noch andere gegen verschiedene

1) Behring, Allg. Therap., Inf.-Krankh., I. Teil, p. 1033.
2) Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 50—52.
3) Wassermann, Deutsche med. Wochenschr., 1894.
4) Abel, Deutsche med. Wochenschr., 1894.
5) Fischl u. v. Wunschheim, Prag. med. Wochenschr., 1895.
6) Roux et Martin, Ann. Inst. Pasteur, 1894.
7) Cobbet, Journ. Path. and Bact., London and Edinburgh, Vol. S, 1894; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 1899.
8) Meade Bolton, Journ. exp. Med., New York, Vol. 1.
9) Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr., 1898, No. 12.

bakterielle blutlösende Gifte gerichtete Antikörper [Kraus und Clairmont [1]), M. Neisser und Wechsberg [2])]. Wenn schon das normale Blutserum eine Menge solcher nach Art der Antikörper specifisch wirkender Substanzen enthalten kann, so wird man derartige bindende Atomkomplexe gewiß auch in den Zellen annehmen können, selbst wenn sie nicht in allen Fällen nachweisbar sind.

Ganz besonders spricht für diese Auffassung, glaube ich, aber noch die von Dreyer und Madsen [3]) festgestellte Erscheinung, daß die Toxone des Diphtheriegiftes aus dem Blute des Versuchstieres, in das sie eingeführt worden sind, langsamer verschwinden als die Toxine nach den Beobachtungen von Dönitz [4]). Da das Toxon, nach den Versuchen Ehrlich's, wie wir gesehen haben, auch zum Antitoxin geringere Affinität besitzt als das Toxin, so ergiebt sich daraus, daß der Affinitätsunterschied von Toxin und Toxon sowohl dem Antitoxin wie den Körperzellen gegenüber beide Male der gleiche ist. Diese Thatsache ist gewiß bemerkenswert. Könnte man hier aber auch noch an eine zufällige Uebereinstimmung der Affinitätsverhältnisse denken, so ist ein solcher Einwand völlig unbegründet, wenn gezeigt werden kann, daß bei der aktiven Immunisierung specifisch bindende Gruppen in den Zellen neu entstehen. In dieser Hinsicht sind die Versuche Römer's [5]) über Abrinimmunisierung zu nennen. Wie Ehrlich zeigte, ist es möglich, Kaninchen auch dadurch eine allgemeine Immunität gegen Abrin zu verleihen, daß man ihnen wiederholt steigende Dosen von Abrin auf die Conjunctiva des Auges bringt, das Abrin ruft dabei, solange noch keine Immunität ausgebildet ist, starke Entzündungen der Bindehaut hervor, während es, beim Immuntier in gleicher Dose verwandt, keine Reizwirkung mehr bedingt. Römer immunisierte nun auf diese Weise Kaninchen gegen Abrin und prüfte dann, wenn die allgemeine Immunität sich eingestellt hatte, den antitoxischen Wert der zerriebenen Organe der betreffenden Versuchstiere. Es zeigte sich dann, daß einzelne Gewebe im Gegensatz zu denjenigen nicht immunisierter Tiere gegen Abrin zu schützen vermochten, und zwar besaßen Knochenmark und Milz ein stärkeres antitoxisches Vermögen als das Blut. Die blutbildenden Organe erscheinen hier als hauptsächlichste Bildungsstätten des Antiricins,

1) Kraus u. Clairmont, Wien. klin. Wochenschr., 1900.
2) Neisser u. Wechsberg, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901.
3) Dreyer u. Madsen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901.
4) Dönitz, Arch. internat. de Pharmakodynamie, T. 5, 1899.
5) P. Römer, v. Gräfe's Archiv f. Ophthalmol., Bd. 52, 1901.

ganz ebenso, wie sie auch die später zu besprechenden baktericiden Antikörper produzieren. Von besonderem Interesse ist es aber, daß bei einem Versuch Römer's auch die behandelte Conjunctiva Abrin unschädlich zu machen vermochte, während die nicht behandelte des anderen Auges wirkungslos war, ein Beweis dafür, daß nicht nur bestimmte Organe, sondern alle möglichen Zellen Antitoxin liefern können. Eine sichere Entscheidung der Frage, ob bei der Immunisierung eine Neubildung von specifisch bindenden Gruppen des Protoplasmas stattfindet, ist durch diese Befunde jedoch nicht erbracht worden, da die neu entstandene Bindungsfähigkeit der Zellen für Abrin sich auch ohne solche Receptoren erklären läßt, wenn man annehmen will, daß auf der Höhe der Antitoxinproduktion freies Antitoxin in den dasselbe liefernden Zellen zurückgehalten wird. Die Annahme, daß die abrinbindenden Gruppen der Gewebe noch am Protoplasma haften, erscheint an und für sich wahrscheinlicher, da sie das Verweilen derselben in den Zellen ohne weiteres erklärlich macht. Sie ist andererseits aber schwer mit der Thatsache zu vereinigen, daß die vorher giftempfindlichen Zellen der Conjunctiva im Verlauf der Immunisierung trotz ihrer erhöhten Bindungsfähigkeit für Abrin unempfindlicher gegen dieses Toxin werden. Diese Erscheinung wird dagegen leicht verständlich, wenn in den Zellen freies Antitoxin vorhanden ist, welches das Gift von dem eigentlichen Protoplasma ablenkt. Die Unempfindlichkeit der immunisierten Zellen könnte aber auch auf anderen Faktoren beruhen, welche mit der Bindung des Toxins nichts zu thun haben.

Beweisender für die Receptorentheorie sind weitere Untersuchungen, über welche ich im experimentellen Teil meiner Abhandlung berichten werde. Die Ehrlich'sche Annahme, daß Antikörper und Receptoren der Zellen gleichartige Gebilde sind, wird durch dieselben sehr wahrscheinlich gemacht.

Eine andere Frage ist es, ob gerade die giftempfindlichen Zellen das Antitoxin liefern. Manche von Knorr [1]), v. Behring [2]), Roux und Borrel [3]) beobachtete Erscheinungen sind mit dieser Möglichkeit nur schwer zu vereinigen. So können die tetanischen Erscheinungen bei Kaninchen während der Antitoxinbildung fortbestehen (Knorr), während das Huhn reichlich Tetanusantitoxin liefern kann, ohne daß dabei Krankheitserscheinungen von seiten des bei intracerebraler

1) Knorr, Münch. med. Wochenschr., 1898, No. 11 u. 12.
2) v. Behring, Deutsche med. Wochenschr., 1893, p. 98.
3) Roux et Borrel, Ann. Inst. Pasteur, 1898.

Injektion sehr giftempfindlichen Centralnervensystems vorherzugehen brauchen [Vaillard [1])]. Absolut beweisend sind solche Fälle freilich nicht, da man annehmen könnte, daß die Antitoxinproduktion nur von denjenigen giftempfindlichen Zellen ausgeht, die so wenig Gift gebunden haben, daß eine Schädigung derselben nicht hervortritt. Viel wahrscheinlicher erscheint es aber, daß gerade die gesunden, nicht giftempfindlichen Zellen des Organismus an der Antitoxinproduktion besonders stark beteiligt sind. Diese Annahme steht auch mit Ehrlich's Auffassung in bestem Einklang.

Da das Toxin nach Ehrlich's Versuchen nur durch eine haptophore Gruppe mit dem Antitoxin sich verbindet, so steht die toxophore Gruppe desselben in gar keiner Beziehung zur Antitoxinbildung. Die Grundbedingung für dieselbe ist nach allem bisher Gesagten nur die, daß die Zellen einen Receptor für die haptophore Gruppe des Toxins besitzen müssen. Solche bindende Gruppen müssen bei vielen Tieren in den Organen vorhanden sein, welche durch die toxophoren Gruppen des Toxins gar nicht oder nur unerheblich verändert werden [2]).

Durch die antitoxische Immunität läßt sich manchmal auch die erworbene Unempfindlichkeit gegen die Krankheitserreger selbst erklären. So vermochte die aktive oder passive Immunisierung mit Diphtherie- oder Tetanustoxin die Tiere auch gegen die Infektion mit Diphtherie- oder Tetanusbacillen vollkommen zu schützen. Bei vielen anderen Infektionen war ein Zusammenhang zwischen antitoxischer und baktericider Immunität dagegen nicht nachweisbar [Gamaléia [3]) u. A.].

Dabei beobachtete man die merkwürdige Erscheinung, daß die verschiedenen, nicht antitoxisch wirkenden Immunsera gegen den betreffenden Infektionserreger im Tierkörper specifisch schützende Wirkungen entfalteten und denselben im Reagensglasversuche trotzdem nicht zu schädigen vermochten [Metschnikoff [4]) u. A.]. Diese Verhältnisse wurden durch R. Pfeiffer und Issaeff [5]) aufgeklärt.

---

1) Vaillard, Semaine med., 1891.

2) Vergl.: Dönitz, Deutsche med. Wochenschr., 1897, No. 27; Roux et Borrel, Ann. Inst. Pasteur, 1898, p. 229; Ransom, Berl. klin. Wochenschr., 1901, p. 373.

3) Gamaléia, Ann. Inst. Pasteur, 1889.

4) Metschnikoff, Ann. Inst. Pasteur, 1892.

5) Pfeiffer u. Issaeff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 1894; Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 1894; Bd. 20 1895.

Sie brachten einem gegen Choleravibrionen immunisierten Meerschweinchen virulente Choleravibrionen in die Bauchhöhle und konstatierten dann, daß dieselben ihre Bewegungsfähigkeit verloren und zu kleinen Kügelchen umgeformt, aufgelöst wurden, während sie in der Bauchhöhle eines nicht vorbehandelten Tieres bewegungsfähig blieben, sich vermehrten und den Tod des Tieres bedingten. Der gleiche Zerstörungsprozeß trat auch ein, wenn die Choleravibrionen einem normalen Meerschweinchen zusammen mit etwas Blutserum eines gegen die gleichen Spaltpilze immunisierten Tieres eingespritzt wurden. Er vollzog sich auch außerhalb der Phagocyten und erwies sich als durchaus specifisch, indem das Immunserum andere Vibrionen erst in viel stärkerer Konzentration beeinflußte.

Gegenüber den giftigen Substanzen der Cholerabacillenleiber zeigte das Antiserum dagegen gar keine antitoxonische Wirkung. Aehnliche Befunde wurden von Pfeiffer und Kolle [1]) und von Löffler und Abel [2]) auch bei der Untersuchung des Typhusimmunserums erhoben und von Dunbar [3]) und Wassermann [4]) auch bei der Serumwirkung gegen den Bacillus pyocyaneus festgestellt. Es war damit nachgewiesen, daß im Verlaufe der aktiven Immunisierung mit Spaltpilzen außer den Antitoxinen auch andere Antikörper im Organismus gebildet werden, welche an den Spaltpilzen selbst angreifen. Derartige bakterienfeindliche Antikörper sind in der Folgezeit auch noch gegenüber vielen anderen Infektionserregern erzielt worden [Bordet et Gengou [5])]. Die Bildung dieser neu entstehenden specifischen Immunkörper erfolgt nach den Versuchen von Pfeiffer und Marx [6]) mit Choleravibrionen und denjenigen von Wassermann [7]) und Deutsch [8]) mit Typhusbacillen, vor allem in Milz, Knochenmark und Lymphdrüsensystem.

Außerhalb des Tierkörpers fand Pfeiffer das Choleraserum fast ganz unwirksam. Er nahm daher an, daß der baktericide Körper im Serum in einer unwirksamen stabileren Form enthalten sei und erst im tierischen Organismus in die labile wirksame Substanz umgewandelt werde. Der wirksame Körper des Immunserums

---

1) Pfiffer u. Kolle, Zeitschr. f. Hyg., 1896.
2) Löffller u. Abel, Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 1896.
3) Dunbar, Deutsche med. Wochenschr., 1895, No. 9.
4) Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 22, 1896.
5) Bordet et Gengou, Ann. Inst. Pasteur, 1901.
6) Pfeiffer u. Marx, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, 1898.
7) Wassermann, Berl. klin. Wochenschr., 1898.
8) Deutsch, Ann. Inst. Pasteur, 1899.

vertrug im Gegensatze zu den Alexinen des normalen Blutserums eine Temperatur von 60 °, ohne zerstört zu werden.

Metschnikoff [1]) zeigte dann aber, daß das Choleraimmunserum auch außerhalb des Tierkörpers specifisch baktericid wird, wenn man ihm etwas frisches leukocytenhaltiges Peritonealexsudat hinzufügt, und Bordet [2]) ergänzte diese Beobachtung durch die Feststellung, daß die Wirkung im Reagensglase immer dann ausgeübt wird, wenn das Immunserum ganz frisch entnommen ist oder wenn man demselben frisches Normalserum beimischt. Nach seiner jetzt allgemein anerkannten Auffassung entsteht die starke baktericide Wirkung durch das Zusammentreten zweier Substanzen. Die eine davon ist das gewöhnliche, schwach baktericide Alexin, das ebenso auch im normalen Serum vorkommt. Die andere entsteht erst durch die specifische Immunisierung; sie ist für sich allein unwirksam, verleiht aber dem nicht specifischen Alexin die starke specifische Wirkung.

Diese specifische Beziehung zwischen den baktericiden Antikörpern und den sie hervorrufenden Spaltpilzen läßt sich bei Cholera und Typhus zu diagnostischen Zwecken verwerten und zwar in doppelter Weise; man kann einerseits auf die Natur einer nicht bekannten abgelaufenen Infektionskrankheit schließen, indem man feststellt, daß das Blutserum des Rekonvalescenten im Tierkörper den in Frage kommenden Infektionserreger stärker abtötet als Normalserum, und andererseits auch mit Hilfe eines bekannten Immunserums die Art eines unbekannten Spaltpilzes bestimmen.

Eine noch größere diagnostische Bedeutung hat jedoch eine andere Reaktion des Immunserums gewonnen, welche auch im Reagensglase schon in sehr charakteristischer Weise vor sich geht. Wenn man die Spaltpilze in das zugehörige Immunserum, das auch auf 60 ° erwärmt sein kann, einführt, so beobachtet man häufig eine eigentümliche Erscheinung, deren Bedeutung von Gruber und Durham [3]) zuerst erkannt wurde. Dieselbe besteht darin, daß die vorher isolierten Spaltpilze zu kleineren oder größeren Haufen zusammengeballt, agglutiniert werden. Charrin und Roger [4]) sahen diesen Vorgang zuerst bei den im Immunserum wachsenden Bacillen des blauen Eiters. Metschnikoff [5]) und Bordet [6]) beobachteten

1) Metschnikoff, Ann. Inst. Pasteur, 1895.
2) Bordet, Ann. Inst. Pasteur, 1895.
3) Gruber u. Durham, Münch. med. Wochenschr., 1896.
4) Charrin et Roger, Compt. rend. Soc. Biol., 1889.
5) Metschnikoff, Ann. Inst. Pasteur, 1891.
6) Bordet, Ann. Inst. Pasteur, 1895.

ihn dann auch bei einigen anderen Spaltpilzen. Gruber und Durham unterzogen die agglutinierende Wirkung des Cholera- und Typhusimmunserums gegenüber Choleravibrionen und Typhusbacillen einem genaueren Studium. Sie konstatierten ein durchaus specifisches Verhalten der agglutinierenden Stoffe und glaubten dieselben mit den baktericiden des inaktiven Immunserums identifizieren zu können. Sie nahmen an, daß die specifisch durch die Immunisierung erzeugte Substanz die Agglutination durch Verquellung der Bakterienmembran bedingt und die Spaltpilze dadurch zu gleicher Zeit für die Wirkung des Alexins empfänglicher macht. Dieser Auffassung mußte aber widersprochen werden, da ein Zusammenhang in vielen Fällen nicht zu konstatieren war [Pfeiffer und Kolle [1]), Fränkel und Otto [2]), Deutsch [3]), Castellani [4]), Brieger [5]) und Schütze [6])].

Die Entstehung der agglutinierenden Antikörper kann demnach nicht als die Ursache der specifisch erworbenen Bakterienimmunität angesehen werden. Es handelt sich hier um eine Nebenerscheinung. Um so größer ist aber die diagnostische Bedeutung der specifisch agglutinierenden Wirkung des Blutserums, da die Antikörper, welche dieselbe bedingen, schon während der Infektion im Blute auftreten können. Für die Diagnostik des Typhus hat diese Thatsache, die zuerst von Widal [7]) erkannt wurde, schon die größten Dienste geleistet.

Damit ist die Zahl der Antikörper, die gegenüber Spaltpilzen und deren Produkten im Organismus auftreten, noch nicht erschöpft. Kraus [8]) zeigte, daß die Immunsera in den filtrierten Kulturflüssigkeiten der dazu gehörigen Spaltpilze, wie z. B. das Cholera- oder Typhusimmunserum, in derjenigen der Choleravibrionen oder Typhusbacillen im Gegensatz zum normalen Blutserum Niederschläge hervorruft. Ich selbst [9]) fand, daß auch die peptonisierenden Fermente mancher Spaltpilze die Bildung specifischer Antikörper im Organismus veranlassen können.

Besonders stark erwies sich diese Reaktion in einem schweren Falle von Osteomyelitis. Die Wirkung des Serums übertraf hier die

1) Pfeiffer u. Kolle, Centralbl. f. Bakt., 1896.
2) Fränkel u. Otto, Münch. med. Wochenschr., 1897, No. 39.
3) Deutsch, Ann. Inst. Pasteur, 1899.
4) Castellani, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901.
5) Brieger, Deutsche med. Wochenschr., 1902, No. 27.
6) Schütze, ebenda.
7) Widal, Presse med., 1896.
8) Kraus, Wiener klin. Wochenschr., 1897.
9) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1898, No. 36.

des zur Kontrolle dienenden Serums eines normalen Menschen um mehr als das 20-fache, $^1/_{250}$ ccm war schon genügend, um die in 4 Tagen erfolgende Verflüssigung der Gelatine von 4 mm Höhe vollständig aufzuheben, während die hemmende Wirkung des gleichen Serums auf das Ferment der Choleravibrionen etwa 9mal, auf das Ferment der Finkler-Prior'schen Vibrionen etwa 18mal geringer war. Die Produktion solcher Antifermente scheint aber nicht immer zu erfolgen. So habe ich bei späteren Versuchen nach der Behandlung von Kaninchen mit dem peptonisierenden Ferment des Bacillus pyocyaneus keine stärkere antifermative Kraft des Serums finden können, während nach meinen früheren Beobachtungen eine soche bei Meerschweinchen nach der Einführung des Fermentes der Finkler-schen Vibrionen zu konstatieren war.

Auch gegen andere Fermente sind schon Antikörper erzielt worden. So gegen Emulsin [Hildebrandt[1])], gegen Lab und Cyanase [Morgenroth[2]), Briot[3])], gegen das Fibrinferment [Bordet und Gengou[4])], gegen Pankreatin [Achalme[5])], Tyrosinase [Gessard[6])], Pepsin [Sachs[7])]. In den letzten Jahren hat das Gebiet der Antikörperlehre aber eine noch viel wesentlichere Erweiterung erfahren durch die Entdeckung der specifischen Hämolysine, Cytotoxine und Präcipitine.

Schon seit längerer Zeit ist es bekannt, daß im Organismus nicht nur Spaltpilze, sondern auch Blutkörper einer fremden Tierart getötet werden. Es findet dabei eine Auflösung der roten Blutkörperchen statt, ganz ähnlich wie auch durch andere Agentien, die das Blut lackfarben machen. Durch das rasche Zugrundegehen der fremdartigen Blutkörper werden hochgradige Gerinnungen hervorgerufen, die zu bedrohlichen Erscheinungen führen können; die Transfusion von fremdem Tierblut ist daher völlig aufgegeben worden [Landois[8])]. Derartige globulicide Wirkungen wurden in vielen Fällen auch außerhalb des Tierkörpers beobachtet, wenn man frisches Blutserum einer fremden Tierart dem Blute zusetzte. Daremberg[9]) und

1) Hildebrandt, Virch. Arch., Bd. 131.
2) Morgenroth, Centralbl. f. Bakt., 1899, Bd. 26, und 1900, Bd. 27.
3) Briot, Thèse de Paris, 1900.
4) Bordet et Gengou, Ann. Inst. Pasteur, 1901.
5) Achalme, Ann. Inst. Pasteur, 1901.
6) Gessard, Ann. Inst. Pasteur, 1901.
7) Sachs, Fortschritte d. Med., Bd. 20, 1902.
8) Landois, Zur Lehre v. d. Bluttransfusion, Leipzig 1875.
9) Daremberg, Arch. d. Méd. exp., 1891 .

Buchner [1]) stellen fest, daß die dabei in Betracht kommenden hämolytischen Substanzen sich genau ebenso verhalten wie die baktericiden des normalen Blutserums. Man konnte daher auch hier untersuchen, ob eine specifische Steigerung der blutlösenden Wirkung durch Vorbehandlung mit Blut zu erzielen ist. Bordet [2]) hat dies zuerst gethan, indem er Meerschweinchen Kaninchenblut einspritzte, nachdem Belfanti und Carbone [3]) kurz vorher gesehen hatten, daß das Serum von Pferden, nachdem diesen Tieren Kaninchenblut injiziert worden war, eine erhebliche Giftigkeit für Kaninchen gewann. Unabhängig von Bordet stellten auch v. Dungern [4]) und Landsteiner [5]) mit anderen Blutsorten entsprechende Versuche an. Das Resultat war in allen Fällen das gleiche. Es kommt in der That auch fremdartigen Blutkörperchen gegenüber zur Bildung eines specifisch wirksamen Immunkörpers, der durch Erwärmen leicht inaktiviert werden kann und durch Zusatz von normalem Blutserum seine volle Wirksamkeit wiedererlangt. Die specifischen Hämolysine, wie man diese Substanzen genannt hat, sind also ganz analog den Bakteriolysinen, den specifisch baktericiden Körpern des Blutserums zusammengesetzt. — Neben der globuliciden gewinnt das Blutserum nach der Einführung von fremdartigem Blut auch die Fähigkeit, die zugehörigen roten Blutkörper zusammenzuballen, durchaus entsprechend der gegen Spaltpilze gerichteten Agglutinationswirkung.

Wir ersehen aus diesen Beobachtungen, daß die Antikörperbildung nicht als eine gegen schädigende Zellen oder giftige Substanzen gerichtete Schutzreaktion des Organismus aufzufassen ist, sondern nach einem allgemeinen biologischen Gesetz erfolgt. Auch unschädliche protoplasmatische Substanzen, welche in die Cirkulation der Antikörper liefernden Tiere gelangen, lösen diese Reaktion aus, wenn sie von einer fremden Tierart herrühren. Die Fremdartigkeit braucht dabei gar keine sehr weitgehende zu sein. Ehrlich und Morgenroth [6]) gelang es, auch mit Blutkörperchen derselben Art immunisatorisch ein Hämolysin zu erzielen. Sie injizierten Ziegen größere Mengen von aufgelöstem Ziegenblut. Das Blutserum erlangte dann niemals, auch in stärkster Konzentration nicht, die

---

1) Buchner, Arch. f. Hyg., Bd. 17.

2) Bordet, Ann. Inst. Pasteur, 1898, 1899.

3) Belfanti e Carbone, Giornale della R. Accad. d. Med. d. Torino, 1898.

4) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1899.

5) Landsteiner, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 1899.

6) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1900, No. 21.

Eigenschaft, die eigenen Blutkörper aufzulösen. Dagegen gewann es nach einiger Zeit die Fähigkeit, das Blut anderer Ziegen zu zerstören. Es entstanden also keine „Autolysine", sondern immer nur „Isolysine". Diese Isolysine wirkten aber auch wieder nicht auf alle Ziegenindividuen, sondern nur auf bestimmte, und diese waren in jedem einzelnen Falle wieder verschieden, ein Beweis dafür, daß die roten Blutzellen verschiedener Tiere ein und derselben Art in ihrer chemischen Zusammensetzung eine ganz ungeahnte individuelle Mannigfaltigkeit aufweisen. Die Isolysine verhalten sich genau wie andere hämolytische Immunsera, sie werden durch Erwärmen inaktiv und durch Zusatz von frischem, normalem Serum wieder wirksam gemacht. Nebenbei entstehen bei der Immunisierung auch Isoagglutinine.

M. Ascoli [1]) injizierte Kaninchen intraperitoneal das defibrinierte Blut des gleichen Tieres und erhielt dann in einzelnen Fällen auch Substanzen im Serum, welche die Blutkörper von manchen anderen Kaninchen agglutinierten und auflösten.

Isoagglutinine und Isolysine fanden sich auch häufig im menschlichen Blutserum [Maragliano [2]), Landsteiner [3]), Shattock [4]), Donath [5]), Halban [6]), Grünbaum [7]), Lo Monaco und Panichi [8]), Grixoni [9]) Camus und Pagniez [10]), M. Ascoli [11]), Eisenberg [12]), v. Decastello und Sturli [13])]. Die Isolysine zeigten nur eine sehr geringe Wirksamkeit und wurden daher nur von einzelnen Untersuchern berücksichtigt. Die Isoagglutinine sind dagegen leicht nachweisbar. Sehr viele Beobachter brachten diese Substanzen mit verschiedenen Infektionen und mit Erkrankungen des Blutes in Zusammenhang, und

1) M. Ascoli, Münch. med. Wochenschr., 1901.

2) Maragliano, Berl. klin. Wochenschr., 1892.

3) Landsteiner, Centralbl. für Bakt., 1900, Bd. 27, und Wien. klin. Wochenschr., 1901.

4) Shattock, Journ. of Path. and Bacteriol., Vol. 6, 1900.

5) Donath, Wien. klin. Wochenschr., 1900.

6) Halban, Wien. klin. Wochenschr., 1900; Halban und Landsteiner, Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 12.

7) Grünbaum, Brit. med. Journ., 1900.

8) Lo Monaco und Panichi, Atti dell'Acad. dei Lincei, 1900.

9) Grixoni, Gazz. degli Ospedali, 1901, No. 57, ref. Centralbl. f. innere Med., 1901, No. 38.

10) Camus et Pagniez, Compt. rend. Soc. d. Biol., 1901.

11) M. Ascoli, Münch. med. Wochenschr., 1901.

12) Eisenberg, Wien. klin. Wochenschr., 1901, No. 42.

13) v. Decastello und Sturli, Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 26.

einzelne wollen das Auftreten und Verschwinden derselben im Verlauf von Infektionskrankheiten sogar verfolgt haben. Lo Monaco und Panichi und ebenso Grixoni geben an, daß die Agglutinationsfähigkeit des Blutes malariakranker Menschen nach dem Fieberanfall ansteigt und nach Chinindarreichung abfällt, und Ascoli sah bei einem Falle von Pneumonie nach der Krise Isolysine und Isoagglutinine entstehen und in einem anderen Pneumoniefall die im Serum vorhandenen Antikörper im Verlauf von 5—6 Wochen nach dem Abfall des Fiebers wieder verschwinden. — Die Beziehung der agglutinierenden Fähigkeit des menschlichen Blutserums zu Krankheitszuständen wird jedoch dadurch in Frage gestellt, daß Halban diese Eigenschaft bei einer Reihe von Neugeborenen fand, und daß Landsteiner Isoagglutinine regelmäßig im normalen Menschenserum konstatierte, wenn er dasselbe auf mehrere Blutproben einwirken ließ. Die Wirkung der Isolysine und Isoagglutinine erstreckt sich nämlich nicht auf alle menschlichen Erythrocyten, sondern nur auf diejenigen bestimmter Individuen. Die roten Blutkörper des gleichen Individuums sind aber immer unempfindlich. Halban beobachtete die merkwürdige Thatsache, daß Mutter und neugeborenes Kind sich in dieser Hinsicht wie zwei verschiedene Individuen verhalten können. Landsteiner konnte durch seine Untersuchungen nachweisen, daß vor allem zwei verschiedene Arten von Isoagglutininen vorkommen, die entweder einzeln oder auch zusammen im Serum des Menschen vorhanden sind. Besitzt das Blut beide Agglutinine, so sind die Blutkörper dieses Individuums für alle isoagglutinierenden Sera unempfindlich; ist nur eines derselben im Serum vorhanden, so werden die zugehörigen Blutkörper nur durch diejenigen Sera angegriffen, welche das andere Agglutinin enthalten, während sie durch alle isoagglutinierenden Sera, welche der gleichen Gruppe angehören, nicht beeinflußt werden. v. Decastello und Sturli bestätigten Landsteiner's Beobachtungen und konnten keine Beziehung zwischen dem Agglutinationstypus eines Blutes und krankhaften Zuständen feststellen.

Es liegt sehr nahe, das Auftreten der Isoagglutinine und Isolysine mit dem Blutzerfall in Zusammenhang zu bringen. Die experimentellen Untersuchungen unterstützen diese Anschauung freilich nicht, da Kraus und Ludwig [1]) und Wassermann [2]) diese Antikörper vermißten, als sie Versuchstiere mit Blutgiften behandelten, obgleich dieselben eine beträchtliche Zerstörung der Erythrocyten hervorriefen.

1) Kraus u. Ludwig, Wien. klin. Wochenschr., 1902.
2) Wassermann, Volkmann's Samml. klin. Vorträge, No. 331, 1902.

Dagegen teilte Lindemann[1]) mit, daß das Blutserum von Hunden, die nach der Einführung von Kaliumchromat oder anderen für die Niere giftigen Substanzen eine Nierenentzündung durchgemacht haben, die Eigenschaft gewinnt, auf das Nierengewebe anderer Hunde giftig zu wirken. Nach den Angaben von Néfédieff[2]) und G. Ascoli und Figari[3]) treten solche Isonephrotoxine bei Kaninchen und Hunden auch nach der Unterbindung eines Ureters und nach einseitiger Nephrektomie im Blute auf.

Ebenso wie man gegen rote Blutkörper immunisiert, kann man auch gegen Gewebezellen durch specifische Vorbehandlung Immunkörper gewinnen. Ich[4]) habe bei Meerschweinchen Flimmerepithel aus der Trachea von Rindern eingeführt. Injiziert man dieses Flimmerepithel in die Bauchhöhle eines normalen Meerschweinchens, so bleiben diese Zellen noch längere Zeit, mehrere Tage am Leben. Sie verändern ihre Form, werden kugel- und tonnenförmig und bewegen sich ähnlich wie Geißelinfusorien in der Bauchhöhlenflüssigkeit umher. Bringt man dagegen demselben Meerschweinchen nach einiger Zeit wieder Trachealepithel in die Bauchhöhle, so gehen die Flimmerzellen jetzt schon nach viel kürzerer Zeit zu Grunde. Es läßt sich auch hier nachweisen, daß diese Erscheinung auf der Bildung eines specifischen Immunkörpers beruht, der sich prinzipiell ebenso verhält wie die hämolytischen. Das Epithelimmunserum zeigt sich aber im Gegensatz zu den Hämolysinen außerhalb des Organismus nur wenig wirksam und weist also in dieser Beziehung das gleiche Verhalten auf wie das Choleraimmunserum. Ganz entsprechend konnten gegen alle möglichen Gewebszellen Immunsera dargestellt werden, so gegen Spermatozoen [Landsteiner[5]), Metschnikoff[6]), Moxter[7]), Metalnikoff[8])], gegen Leukocyten [Metschnikoff[6]), Funk[9]), Delezenne[10])], gegen Nierenzellen [Lindemann[11]), Néfédieff[12])],

1) Lindemann, Centralbl. f. allg. Path., 1900, Bd. 11.
2) Néfédieff, Ann. Inst. Pasteur, 1901.
3) G. Ascoli, u. F. Figari, Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 24.
4) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 38.
5) Landsteiner, Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899.
6) Metschnikoff, Ann. Inst. Pasteur, 1899.
7) Moxter, Deutsche med. Wochenschr., 1900.
8) Metalnikoff, Ann. Inst. Pasteur, 1900.
9) Funk, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900.
10) Delezenne, Compt. rend. Acad. Scienc., 1900.
11) Lindemann, Ann. Inst. Pasteur, 1901.
12) Néfédieff, Ann. Inst. Pasteur, 1901.

gegen Lebergewebe [Delezenne [1]), Deutsch [2])], gegen Ganglienzellen [Delezenne [3])], gegen Pankreas [Surmont [4])]. Man erhielt auf diese Weise ein Spermotoxin, ein Leukotoxin, ein Nephrotoxin, oder, allgemein gesprochen, Cytotoxine (Metschnikoff).

Alle diese specifisch erzeugten Zellengifte wirken im allgemeinen nur auf solche Gewebszellen ein, die den zur Vorbehandlung verwandten gleichartig sind, nicht aber auf die entsprechenden Gewebe anderer Tiere.

Was uns hierbei aber besonders interessiert, das ist die Frage, ob die gewonnenen Immunsera für die einzelnen Gewebe des gleichen Tieres specifisch sind. Bestände eine solche Specificität in absolutem Sinne, so wäre das für uns ja von unschätzbarem Werte. Bei den bösartigen Geschwülsten gewinnen ja einzelne Gewebe, wie z. B. das Epithel beim Carcinom, unter noch nicht näher bekannten Bedingungen derart die Oberhand, daß das Leben des gesamten Organismus bedroht und vernichtet wird. Da wäre es natürlich sehr erwünscht, ein Mittel zu besitzen, das gerade die wuchernden Zellen schädigt, die anderen aber intakt läßt. Eine solche absolute Specificität der Gewebe besteht nun aber nicht. Das Flimmerepithelimmunserum ist nicht nur nahezu identisch mit dem Brustdrüsenepithelimmunserum, sondern es löst auch rote Blutzellen der gleichen Tierart auf. Eine Bekämpfung des Krebses mit Epithelimmunserum von der Blutbahn aus war demnach schon von vornherein ausgeschlossen. Immerhin konnte man daran denken, bei lokaler Anwendung die dem Auge noch nicht sichtbaren Krebszellennester durch Epithelimmunserum zu zerstören, ohne das umliegende Bindegewebe nennenswert zu schädigen. Es ließ sich nämlich nachweisen, daß rote Blutkörper im Epithelimmunserum völlig intakt bleiben, sobald daneben auch Epithelzellen vorhanden sind, währenddem sie in gleichstarkem Blutimmunserum auch bei Gegenwart von Epithelzellen aufgelöst werden. Der Epithelantikörper wird unter diesen Bedingungen von den Epithelzellen gebunden, er besitzt, wenn auch keine absolute, so doch eine deutlich hervortretende specifische Affinität zu den Epithelzellen. Ich [5]) habe daher versucht, ein Immunserum gegen menschliches Brustdrüsenepithel, von dem das

1) Delezenne, Compt. rend. Acad. Sciences, 1900.
2) Deutsch, Compt. rend. Congr. inst. d. Méd., 8, 1900.
3) Delezenne, Ann. Inst. Pasteur, 1900.
4) Surmont, Compt. rend. Soc. Biol., 1901.
5) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 38; 1900. No. 28.

Carcinom ja so häufig ausgeht, darzustellen. Die erste Schwierigkeit, die Beschaffung des Materials, ließ sich leicht überwinden, indem es gelang, auch mit Milch ein Epithelimmunserum darzustellen. Es ist dies eine theoretisch interessante Thatsache, welche uns beweist, daß in der Milch noch dieselben specifischen Gruppen vorhanden sind wie in den sie produzierenden Drüsenzellen, ein Ergebnis, das übrigens sehr gut mit den histologischen Beobachtungen übereinstimmt, nach denen das Protoplasma der Drüsenzellen selbst zur Milchproduktion verwandt wird. Es ergaben sich bei der Immunisierung mit Menschenmilch aber noch weitere vorderhand nicht zu überwindende Schwierigkeiten, welche mich bestimmten, die Versuche abzubrechen.

Metschnikoff[1]) hat dann versucht, menschliches Hämolysin in kleinen Dosen zur Anregung der Blutbildung zu verwenden. Dieser Gedanke geht von der Erfahrung aus, daß auch einzellige Mikroorganismen, Spaltpilze und Hefezellen eine Erhöhung ihrer Lebensthätigkeit zeigen, wenn man sie in schwache Lösungen von giftigen Substanzen, Alkaloiden, oder antiseptischen Körpern versetzt (Schultz). Ob damit wirklich günstige Resultate erzielt werden können, muß einstweilen noch dahingestellt bleiben.

Die Entdeckung der specifischen Hämolysine und Cytotoxine gewährte aber nicht nur neue Ausblicke für die Therapie; sie schuf vielfach auch die Grundlage für weitere Fortschritte in der Erkenntnis der baktericiden Immunsera, die ja mit den gegen Blut- oder Körperzellen gerichteten die weitgehendste Analogie besitzen. Ganz besonders eignen sich die roten Blutkörper zur Lösung mancher speciellen Probleme der Immunitätslehre, da dieselben viel einfacher organisiert sind als andere Zellen, die sich selbständig ernähren und vermehren, und bei den Versuchen daher ein mehr passives, konstantes Verhalten zeigen. Durch den Eintritt der Hämolyse ist außerdem ein viel bequemeres Kriterium für das Absterben der Zelle gegeben als bei den mühseligen Versuchen mit Bakterien.

Ehrlich und Morgenroth stellten sich die Aufgabe, den Mechanismus der Hämolyse durch Bindungsversuche noch genauer zu erforschen, als dies schon durch Bordet geschehen war. Die globulicide oder baktericide Wirkung eines Immunserums kommt ja, wie schon besprochen, nur dann zu stande, wenn zwei Substanzen

---

1) Metschnikoff, Ann. Inst. Pasteur 1900, No. 6; Cantacuzène, ebenda; Besredka, ebenda; Metschnikoff et Besredka, ebenda.

darin gleichzeitig vorhanden sind. Die eine ist der eigentliche bei der Immunisierung entstehende Antikörper oder Immunkörper, wie er auch nach der Erwärmung des Immunserums auf 55—60° erhalten bleibt, die andere ist thermolabil und findet sich auch schon im normalen Blutserum. Bordet identifiziert dieselbe mit Buchner's Alexin; Ehrlich giebt ihr dagegen die nichts voraussetzende Bezeichnung Komplement (früher Addiment). Den Immunkörper nennt Bordet substance sensibilisatrice, da er sich vorstellt, daß derselbe die zugehörigen Blutkörper nach Art einer Beize für das Alexin empfindlich macht. Philocytase (Metschnikoff), Copula (Müller), Desmon (London), Hilfskörper (Buchner), Präparator (Gruber) etc. sind noch andere Bezeichnungen für die gleiche Substanz.

Gruber und Durham[1]) und ebenso auch Pfeiffer[2]) hatten schon festgestellt, daß die Immunkörper des Choleraimmunserums durch Choleravibrionen verbraucht werden. Ehrlich und Morgenroth[3]) lieferten aber erst den sicheren Nachweis dafür, daß der hämolytische Immunkörper durch die specifisch zugehörigen Erythrocyten thatsächlich gebunden wird. Sie immunisierten einen Ziegenbock mit Hammelblut und gewannen auf diese Weise ein Ziegenserum, das für Hammelblutkörper specifisch hämolytisch war. Dieses Serum wurde durch Erwärmen auf 55° inaktiviert, so daß es nur noch den specifischen Immunkörper, nicht aber die zur Hämolyse ja durchaus notwendige thermolabile Substanz des Serums, die Ehrlich Komplement nennt, enthielt, und dann mit Hammelblutkörpern versetzt. Diese Erythrocyten blieben einige Zeit in dem inaktiven Immunserum, ohne dabei gelöst zu werden, und wurden dann durch Centrifugieren von der Flüssigkeit wieder abgetrennt. Setzte man jetzt dem so behandelten inaktivierten hämolytischen Immunserum zur Reaktivierung wieder normales Ziegenserum zu, so zeigte es sich trotzdem nicht mehr im stande, Hammelblut aufzulösen. Die abcentrifugierten Hammelerythrocyten wurden dagegen schon durch normales Ziegenserum, das für andere Hammelblutkörper unwirksam war, vollkommen gelöst. Der Immunkörper war demnach aus dem Serum verschwunden und mit den Hammelblutkörpern in Zusammenhang getreten. Diese Verbindung erwies sich als eine feste, da die Blutkörperchen den einmal verankerten Immunkörper bei mehrmaligem Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung nicht

1) Gruber u. Durham, Wien. klin. Wochenschr., 1896, No. 12.
2) R. Pfeiffer, Centralbl. f. Bakter., 1896, No. 16.
3) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1899, No. 1.

mehr abgaben. Die Bindung ist genau wie die Wirkung des Immunkörpers eine specifische, die Blutkörper anderer Tierarten, wie die des Hammels, zeigten sich nicht befähigt, denselben aus dem Serum an sich zu reißen. Sie muß daher als eine chemische aufgefaßt werden. Der globulicide Immunkörper hat also eine haptophore Gruppe, welche specifische Affinität zu einer entsprechenden Gruppe des zugehörigen Blutkörperchens besitzt. Er ist demnach, abgesehen von seiner Beziehung zum Komplement, einem antitoxischen Antikörper analog, dessen Wirkungsweise wir ja auch durch chemische Vereinigung mit dem Toxin erklären mußten.

Ehrlich und Morgenroth untersuchten dann weiter, wie die roten Blutkörper sich zum Komplement verhalten. Die Versuchsanordnung war dabei eine ganz analoge. Hammelblutkörper wurden mit normalem Ziegenserum, das nicht hämolytisch wirkte, zusammengebracht und nach einiger Zeit wieder mechanisch von demselben abgetrennt. Wurden dann Körperchen und Flüssigkeit durch Zufügen von Immunkörper auf Komplementgehalt geprüft, so zeigte es sich, daß das Komplement von den roten Blutkörperchen im Gegensatz zum Immunkörper gar nicht gebunden war.

Nachdem das Verhalten des Immunkörpers einerseits, des Komplementes andererseits zu dem zugehörigen Blutkörper auf diese Weise klargelegt war, stellten Ehrlich und Morgenroth auch die Bindungsvorgänge bei Anwesenheit beider Substanzen fest. Es ergab sich bei diesen Versuchen, daß Immunkörper und Komplement ungebunden im Serum nebeneinander bestehen können. Die genannten Autoren fanden nämlich, daß die hämolytische Wirkung des aktiven Immunserums nur bei höherer Temperatur eintritt, bei 0^{0} bis $+ 3^{0}$ dagegen unterbleibt. Vermischten sie bei dieser niederen Temperatur ihr aktives Immunserum mit Hammelblut, so wurde der Immunkörper vermöge seiner starken Affinität von den Blutkörpern gebunden, das Komplement blieb aber im Serum zurück und konnte auf diese Weise von dem Immunkörper abgetrennt werden. Anders dagegen bei höherer Temperatur. Hier wird auch das Komplement im Verlauf der Hämolyse dem Blutserum vollständig entzogen. Bis dieselbe eintritt, vergeht aber eine gewisse Zeit. Man mußte daher auch untersuchen, ob das zur Hämolyse notwendige Komplement schon in der ersten Zeit an den noch nicht gelösten Blutkörpern haftet. Ehrlich und Morgenroth konstatierten, daß in dieser Zeit ein Teil des Komplementes von den mit Immunkörper beladenen Erythrocyten gebunden wird, während der Rest noch im Serum nachweisbar bleibt. Auf Grund dieser festgestellten Thatsachen suchten Ehrlich und

Morgenroth die specifische Hämolyse, zu deren Erklärung Bordet eine Sensibilisierung angenommen hatte, durch konkretere chemische Vorstellungen verständlich zu machen. Sie erklären diesen Vorgang dadurch, daß allein das Komplement die Auflösung bedingt, seiner

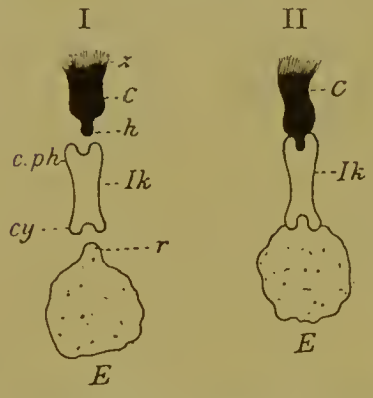


Fig. 1. I. *E* Erythrocyt. *r* Receptor desselben, welcher zur cytophilen Gruppe *cy* des zugehörigen Immunkörpers *Ik* starke chemische Affinität besitzt. *c.ph* komplementophile Gruppe des Immunkörpers, welche in eine hoptophore Gruppe *h* des Komplementes *C* einpaßt. *z* hämolytisch wirkende Gruppe des Komplementes. II. Blutkörperchen *E*, Immunkörper *Ik* und Komplement *C* durch die chemische Affinität ihrer Gruppen vereinigt. Der Immunkörper ist demnach ein Amboeeptor, der als Zwischenkörper das Komplement mit dem Erythroeyten in Zusammenhang bringt, wodureh die Hämolyse bedingt wird.

mangelnden Affinität wegen aber erst durch Vermittelung des an und für sich wirkungslosen Immunkörpers angreifen kann. Sie schreiben daher dem Immunkörper nicht nur die eine haptophore Gruppe zu, welche die starke Affinität zu dem Erythrocyten besitzt, sondern nehmen an demselben noch einen zweiten bindenden Komplex von geringerer chemischer Energie an, welcher das im Serum vorhandene Komplement mehr oder weniger vollständig zu verankern im stande ist. Der Immunkörper ist somit nach dieser Anschauung ein Amboceptor, wie er von Ehrlich jetzt genannt wird, er verbindet als „Zwischenkörper“ das Komplement mit dem Blutkörperchen.

Der einzige schwache Punkt an dieser Erklärung ist der, daß die Verbindung zwischen Immunkörper und Komplement nicht sicher nachgewiesen werden kann. Ja, manche von Bordet und Gruber hervorgehobenen Versuche und Ueberlegungen scheinen sogar gegen eine solche Affinität zu sprechen, da sie das Vorhandensein eines stabilen einheitlichen aktiven Immunhämolysins im Serum ausschließen. Bordet[1]) vermischte zwei für zwei verschiedene Blutarten hämolytische Immunsera; wenn er die Mischung dann mit nur einer der beiden Blutsorten im Ueberschuß versetzte, so zeigte sie sich später nach der Auflösung dieser Blutkörper für die andere Blutart unwirksam. Das Komplement haftete also nicht an beiden Immunkörpern, da es durch die hämolytische Wirkung des einen ganz verbraucht wurde. Wären Immunkörper und Komplement im Serum miteinander verbunden, so müßten sie, sagt Gruber[2]), auch bei

1) Bordet, Ann. Inst. Pasteur, 1901.
2) Gruber, Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 48.

niederer Temperatur vereinigt bleiben, da Abkühlung nicht dissocierend wirken kann [1]). Thatsächlich wird bei 0° aber nicht das ganze Hämolysin, sondern nur der Immunkörper ohne Komplement von den Blutkörpern herausgenommen. So beachtenswert diese Ausführungen aber auch sind, so können sie Ehrlich's Auffassung von der Uebertragung des Komplementes durch Verbindung mit dem Immunkörper doch auch nicht widerlegen, da sie sich mit derselben leicht vereinigen lassen. Man kann zur Erklärung mit Ehrlich annehmen, daß die chemische Affinität zwischen Immunkörper und Komplement an und für sich sehr gering ist, durch die Verbindung des Immunkörpers mit der Zelle aber eine beträchtliche Verstärkung erfährt. Man könnte sich auch vorstellen, daß der Immunkörper nur einen geringen Teil des zur Auflösung notwendigen Komplementes auf einmal zu binden vermag und weitere Mengen desselben daher erst dann dem Serum entzieht, wenn die ersten schon auf die Blutkörper übertragen worden sind.

Zu Gunsten der direkten Verbindung von Komplement und Immunkörper spricht vor allem der Umstand, daß thatsächlich eine Beziehung des Immunkörpers zu dem Komplement der gleichen Tierart besteht. Ein auf 56° erwärmtes und dadurch inaktiviertes Immunserum wird nämlich immer dann wirksam, wenn das frische Blutserum eines Tieres zugesetzt wird, das derselben Art angehört wie dasjenige, das den Immunkörper produziert hat. Die Komplemente anderer Tierarten reaktivieren den Immunkörper dagegen in der verschiedensten Weise. Meistens sind viel größere Dosen dazu notwendig. Eine scheinbare Ausnahme macht manchmal Meerschweinchenserum, das einen besonders hohen Komplementgehalt aufweist. So fand ich, als ich nach dieser Richtung hin Untersuchungen anstellte, daß man nur halb so viel Meerschweinchenserum braucht, um einen beim Kaninchen gewonnenen auf Rinderblut wirkenden Immunkörper zu reaktivieren, als Kaninchenserum. Die zur Hämolyse notwendige Menge Meerschweinchenserum war aber auch hier eine größere, etwa doppelt so große, als wenn ich zur Lösung des Rinderblutes einen beim Meerschweinchen selbst gewonnenen Immunkörper verwandte, der in genau gleicher Stärke wie der des Kaninchens zugesetzt wurde. (Die Stärke wurde durch Bestimmung der kleinsten tödlichen Dose bei Komplementüberschuß festgestellt.) Auch Ehrlich und Morgenroth [2]) haben bei ihren so zahlreichen Hämolysinversuchen dieses

1) Dieses Gesetz gilt übrigens nicht für alle chemischen Systeme.
2) Ehrlich, Deutsch. med. Wochenschr., 1901, No. 50—52. Die Schutzstoffe des Blutes.

Gesetz immer bestätigt gefunden. Diese Beziehung zwischen Immunkörper und Komplement der gleichen Tierart wird man schwer auf andere Weise als durch chemische Verwandtschaft erklären können.

Ehrlich und Morgenroth [1]) wandten sich dann weiter dem Studium der normalen hämolytischen Sera zu. Es erhob sich die Frage, ob die hämolytischen Normalsera durch eine einheitliche Substanz, das Alexin Buchner's, wirken, oder ob sie ebenso wie die künstlich erzeugten Immunsera neben dem zur Auflösung notwendigen Komplement noch eine thermostabile, dem Immunkörper entsprechende Substanz besitzen.

Zur Untersuchung benutzten Ehrlich und Morgenroth die gleichen Methoden, die sie zur Abtrennung des Immunkörpers vom Komplement verwandt hatten, die Komplettierungsmethode und die Kältetrennungsmethode. Bei der Komplettierungsmethode wird das hämolytische Normalserum durch Erwärmen inaktiviert. Um nun zu beweisen, daß in dem unwirksam gewordenen Serum trotzdem noch eine dem Immunkörper entsprechende thermostabile Substanz erhalten geblieben ist, muß dasselbe durch Komplementzusatz wieder wirksam gemacht werden. Es besteht dabei nur die Schwierigkeit, die geeignete Komplementquelle zu finden: das dem inaktivierten gleichartige Normalserum kann natürlich zur Komplettierung nicht benutzt werden, da es schon für sich allein die Blutkörper auflöst. Man muß daher fremdartige Normalsera zur Komplettierung des inaktivierten hämolytischen Normalserums verwenden, und zwar solche, die keine globulicide Wirkung auf die betreffenden Blutkörper ausüben. Durch die Komplemente der anders gearteten Normalsera werden die Amboceptoren aber nicht in allen Fällen wirksam gemacht, sondern nur dann, wenn ihre komplementophilen Gruppen den bindenden Gruppen der Komplemente adaptiert sind. Die Kältetrennungsmethode beruht auf der Erfahrung, daß die künstlich erzeugten Amboceptoren, die Immunkörper, vermöge ihrer starken Affinität zu den zugehörigen Zellen von denselben auch bei niederer Temperatur gebunden werden, während das Komplement im Serum dann zurückbleibt. Die Abtrennung des Amboceptors vom Komplement wird nur dann gelingen, wenn derselbe eine viel größere Affinität zum entsprechenden Blutkörperchen als zum Komplement besitzt; sie muß dagegen bei anderen Affinitätsbedingungen versagen.

Ehrlich und Morgenroth konnten nun durch diese beiden Methoden in sehr vielen Fällen nachweisen, daß die natürlichen

1) Ehrlich und Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. 1899, No. 22.

Hämolysine auch komplexer Natur sind und sich aus Amboceptor und Komplement zusammensetzen. Andere Beobachter kamen zu den gleichen Ergebnissen [Müller[1]), London[2]), E. Neisser und H. Döring[3])]. Buchner[4]) und Gruber[5]) haben demgegenüber eine Reihe normaler hämolytischer Sera beschrieben, bei denen nach ihrer Ansicht eine einheitliche Alexinwirkung angenommen werden muß. Buchner hatte mit der Komplettierungsmethode, Gruber mit der Kälteabtrennungsmethode bei einigen natürlichen Serumhämolysinen keine Amboceptoren nachweisen können. Sachs[6]) kam jedoch bei Erweiterung der Methodik zu dem Ergebnis, daß auch in diesen Fällen eine komplexe Zusammensetzung der natürlichen Hämolysine anzunehmen ist. Eine absolut sichere Beweiskraft kann meines Erachtens nur der Kältetrennungsmethode zugeschrieben werden; sie allein schließt jede andere Erklärungsmöglichkeit aus. Es scheint mir daher angezeigt, diejenigen normalen Hämolysine, bei denen eine Abtrennung des Zwischenkörpers vom Komplement auf diese Weise nicht möglich ist, von den übrigen prinzipiell zu unterscheiden; die Affinitätsverhältnisse liegen hier auf jeden Fall ganz anders als bei den künstlich erzeugten Hämolysinen. Bei der Wirkung baktericider Normalsera lassen sich, wie aus den Versuchen von R. Pfeiffer[7]), Moxter[8]), M. Neisser und Wechsberg[9]) hervorgeht, auch zwei Substanzen, Zwischenkörper und Komplement, nachweisen.

Da die globulicide und baktericide Wirkung vieler Normalsera also auch wie die der Immunsera durch Amboceptoren vermittelt wird, so mußte man sich weiter fragen, ob diese Zwischenkörper auch ebenso wie die Immunkörper specifisch sind. Die abtötende Kraft eines Normalserums erstreckt sich ja nicht immer nur auf eine bestimmte Art von Blutkörperchen oder Spaltpilzen, sondern häufig auf verschiedenartige Zellen. Ehrlich und und Morgenroth[10]) machten nach dieser Richtung hin Versuche

1) Müller, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901.
2) London, Arch. d. Science. biol., T. 8, 1901.
3) E. Neisser u. H. Döring, Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 22.
4) Buchner, Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 33.
5) Gruber, Münchn. med. Wochenschr., No. 49, 1901.
6) Sachs, Berl. klin Wochenschr., 1902, No. 9 und 10.
7) R. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, 1895.
8) Moxter, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899.
9) Bei Wechsberg, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, 1902, angegeben.
10) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1899, No. 22; 1900, No. 31.

und stellten fest, daß in einem Normalserum verschiedene Amboceptoren vorhanden sind, welche durch elektive Bindung an die verschiedenen Blutkörper nachgewiesen werden können. So löst normales Ziegenserum das Blut von Meerschweinchen und Kaninchen. Beide Eigenschaften werden wie gewöhnlich durch Erwärmen aufgehoben und können dann durch Zusatz von normalem Pferdeserum wiederhergestellt werden. Läßt man nun das inaktivierte Ziegenserum auf Kaninchenblut einwirken, so löst es, wenn es von den Kaninchenblutkörpern durch Centrifugieren wieder abgetrennt worden ist, bei Zusatz von Pferdeserum nur noch Meerschweinchenblut, nicht aber Kaninchenblut. Die mit inaktiviertem Ziegenserum vorbehandelten Kaninchenblutkörper werden dagegen im Gegensatz zu gewöhnlichen schon durch das Pferdeserum allein gelöst. Es ist demnach ein auf Kanichenblut wirkender Zwischenkörper von den Kaninchenblutkörpern aus dem Ziegenserum herausgenommen, während ein zweiter auf Meerschweinchenblut gerichteter im Serum zurückgeblieben ist. Genau ebenso wird auch durch Meerschweinchenblut nur der zugehörige auf Meerschweinchenblut wirkende Amboceptor gebunden. Vollkommen analog den globuliciden sind die baktericiden Normalsera zusammengesetzt. Auch hier handelt es sich nicht um eine einheitliche bakteriolytische Substanz, sondern um verschiedenartige, nebeneinander im Serum vorkommende Amboceptoren, von denen jeder einzelne nur von einer bestimmten empfindlichen Spaltpilzart gebunden wird [Bail [1]), R. Pfeiffer und Friedberger [2])]. Diese specifischen Bindungsgesetze, die auch für die auf Spaltpilze und rote Blutkörper gerichteten Agglutinine [Bordet [3]). Malkoff [4])] und ebenso auch auf die Antitoxine [M. Neisser [5])] der Normalsera Geltung haben, beweisen uns, daß auch die Antikörper des normalen Blutserums specifisch sind und daher von den künstlich erzeugten prinzipiell nicht abgetrennt werden können.

Es war nun von besonderem Interesse, zu untersuchen, ob bei der Immunitätsreaktion beide zur Hämolyse notwendigen Komponenten, der Immunkörper und das Komplement, im Zusammenhang produziert werden, oder ob dabei nur inaktiver Antikörper in das Blut gelangt. Diese Frage kann unter günstigen Bedingungen durch

---

1) Bail, Arch. f. Hyg., Bd. 35, 1899.

2) R. Pfeiffer u. E. Friedberger, Deutsche med. Wochenschr., 1901.

3) Bordet, Ann. Inst. Pasteur, 1899, p. 248 und 280.

4) Malkoff, Deutsche med. Wochenschr., 1900.

5) M. Neisser, Deutsche med. Wochenschr., 1900, No. 49.

eine genaue quantitative Analyse des Immunserums auf Immunkörper und Komplement experimentell beantwortet werden [1]).

Ich habe daher eine Reihe von Kaninchen mit Rinderblut, Kuhmilch, von Rindern stammendem Trachealepithel vorbehandelt und die so gewonnenen hämolytischen Immunsera genau auf ihren Gehalt an Immunkörper und Komplement untersucht. Als Reagens dienten immer, dem Ausgangsmaterial entsprechend, Rindererythrocyten. Die Versuchsanordnung war stets die gleiche: Die verschiedenen Blutsera wurden in abgestuften Mengen mit je $^1/_2$ ccm eines mit 8 Prom. NaCl-Lösung verdünnten 5-proz. Rinderblutes zusammengebracht, die Mischungen dann bei 37° gehalten und nach 2 Stunden auf Hämolyse geprüft. Es ließ sich dann leicht zeigen, daß eine Aequivalenz zwischen Immunkörper und Komplement im Immunserum durchaus nicht besteht.

Wäre eine solche vorhanden, so müßte der Immunkörper im frischen Immunserum mit Komplement gesättigt sein und daher durch weiteren Zusatz von Komplement nicht wirksamer werden. Die Versuche bewiesen das Gegenteil, die hämolytische Wirkung der Immunsera wurde durch Zusatz von normalem Kaninchenserum, das für sich allein in den angewandten Dosen nicht die geringste Auflösung der Rinderblutkörper hervorrief, in einzelnen Fällen ganz außerordentlich verstärkt. War das frische Serum eines mit Rinderblut vorbehandelten Kaninchens z. B. im stande, die 10-fache Menge 5-proz. Rinderblutes vollständig lackfarben zu machen, so vermochte es bei genügendem Komplementzusatz die 320-fache Menge vollkommen aufzulösen.

Vergleicht man die einzelnen Immunsera untereinander, so erweist sich die Verstärkung der hämolytischen Wirkung durch Komplementzusatz um so größer, je mehr Immunkörper vorhanden ist.

Die Versuche liefern demnach den Nachweis, daß der Immunkörper quantitativ vollkommen unabhängig vom Komplement ist.

Man konnte nun aber noch weitergehen und auch die Menge des Komplementes quantitativ genau feststellen, welche das Normalserum einerseits, das Immunserum andererseits enthält.

Der Komplementgehalt der einzelnen Normalsera wurde durch Prüfung mit einem Blutimmunkörper bestimmt, dessen Menge immer genau dieselbe war. Zur Aufstellung eines solchen Standardserums darf nur die Wirkung des mit Komplement gesättigten Immunkörpers als Maßstab gebraucht werden, da gleiche Mengen Immunkörper bei verschiedenem Komplementgehalt verschieden wirksam

1) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1900, No. 20.

sind. Bei allen Prüfungen auf Komplementgehalt habe ich immer so viel inaktiviertes Blutimmunserum zugesetzt, daß der Immunkörper das 16-fache der vorhandenen Blutmenge auflösen konnte, wenn er mit Komplement gesättigt war.

Die Experimente bewiesen, daß der Komplementgehalt des normalen Kaninchenserums ziemlich konstant und auch bei verschiedenen Tieren erheblichen Schwankungen nicht unterworfen ist. Bei der angegebenen Versuchsanordnung trat die totale Auflösung in allen Fällen bei Zusatz von $^1/_{40}$ bis $^1/_{20}$ ccm Normalserum ein. Das Kaninchenblut ist demnach auf eine bestimmte Komplementmenge eingestellt.

Der Komplementgehalt der Immunsera konnte dadurch bestimmt werden, daß die hämolytische Wirkung derselben in ganz frischem Zustande mit ihrer blutlösenden Aktion nach der Inaktivierung durch 20 Minuten langes Erwärmen auf 56° bei Zusatz verschiedener Mengen von normalem Kaninchenserum, dessen Komplementgehalt bekannt war, verglichen wurde.

Das Serum der mit Rinderblut behandelten Kaninchen, bei dem wir ja einen so großen Ueberschuß an Immunkörper nachgewiesen haben, zeigte nun, 1, 2, 3, 4 und 11—14 Tage nach der Injektion geprüft, in keinem einzigen der zahlreichen Fälle auch nur die geringste Zunahme an Komplement.

Das Immunserum unterscheidet sich von dem normalen also einzig und allein durch seinen Gehalt an inaktivem Immunkörper. Wir beobachten daher die eigentümliche Erscheinung, daß die hämolytische Wirkung des frischen Immunserums nur bis zu einer gewissen Grenze, welche durch den Komplementgehalt des normalen Blutserums gegeben ist, gesteigert werden kann. Alle weiteren Mengen von Immunkörpern, die im Verlauf der Immunitätsreaktion gebildet werden, bleiben daher latent und entfalten ihre Wirkung erst dann, wenn der Immunkörper künstlich, sei es im Reagensglas durch Zusatz von Normalserum, oder experimentell durch Einführung in einen passenden Tierkörper, mit größerer Komplementmenge in Zusammenhang gebracht wird.

Auf das Mißverhältnis zwischen Immunkörper- und Komplementmenge im Immunserum führen Neisser und Wechsberg [1]) auch eine andere merkwürdige Erscheinung zurück, welche beim Studium der baktericiden Sera beobachtet wurde. R. Pfeiffer [2]) und Löffler und Abel [3]) war es bei ihren Tierversuchen schon in einzelnen

1) Neisser u. Wechsberg, Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 18.
2) R. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, 1895, p. 215.
3) Löffler u. Abel, Centralbl. f. Bakter., Bd. 19, 1896, p. 51.

Fällen aufgefallen, daß specifisch erzeugte Immunsera sich nur in bestimmten mittleren Dosen baktericid zeigten und gar keine Wirkung mehr ausübten, sobald sie in zu großer Menge verwandt wurden. Neisser und Wechsberg begegneten dem gleichen Phänomen bei baktericiden Reagensglasversuchen und erklärten dasselbe auf Grund der Anschauung von Ehrlich und Morgenroth, wonach Immunkörper und Komplement im aktiven Immunserum bei höherer Temperatur miteinander chemisch verbunden sind. Da das Komplement, welches die eigentliche baktericide Wirkung ausübt, nur nach seiner Verbindung mit dem Immunkörper an der Bakterienzelle angreifen kann, so wird die baktericide Kraft einer bestimmten Komplementmenge zunächst durch fortgesetztes Zusetzen von Immunkörper zunehmen müssen und die höchste Stärke erreichen, wenn das gesamte Komplement mit Immunkörper besetzt ist. Wird jetzt aber noch mehr Immunkörper zugefügt, so findet derselbe kein freies Komplement mehr vor. Man erhält daher ein Serum, das neben dem vollständigen wirksamen Bakteriolysin noch unwirksamen Immunkörper besitzt. Diese inaktiven Amboceptoren werden aber von der zugehörigen Bakterienzelle genau ebenso gebunden wie die mit Komplement versehenen. Sie müssen daher, wenn sie im Ueberschuß vorhanden sind, die Wirkung der aktiven verhindern, sobald die Affinität des Komplementes zu dem verankerten Amboceptor keine größere oder eine kleinere ist, als zu dem im Serum sich befindenden. Die zur Verfügung stehende Komplementmenge wird sich dann auf die freien und die gebundenen Amboceptoren verteilen, wirksam ist aber nur das mit der Bakterienzelle in Verbindung tretende Komplement, und so wird die bakterientötende Kraft des Serums eine geringere sein müssen. Nimmt man solche Affinitätsverhältnisse bei den Bakteriolysinen an, so wird die eigenartige Erscheinung, daß ein baktericides Serum in zu großen Dosen schwächer wirkt als in kleineren, verständlich. Mehrere andere Erklärungsmöglichkeiten wurden durch genaue Untersuchungen von Lipstein [1]) ausgeschlossen.

Bei den Hämolysinen können solche Affinitätsverhältnisse jedoch, wie schon besprochen, nicht vorliegen.

Die Thatsache, daß bei der Immunitätsreaktion nur inaktiver Immunkörper vom Organismus im Ueberschuß geliefert wird, währenddem das Komplement keine Verstärkung erfährt, giebt uns auch eine gute Erklärung dafür ab, warum baktericide Immunsera trotz

1) Lipstein, Centralbl. f. Bakter., I. Abt., 1902, Bd. 31.

ihres hohen Gehaltes an Antikörper doch wenig wirksam sein können. Dieselben zeigen ihre Wirksamkeit auch im Tierkörper durchaus nicht proportional ihrer Menge, sondern nur innerhalb enger Grenzen, solange die Infektion nicht ein gewisses Maß überschreitet. Wird über eine bestimmte Menge des Infektionsstoffes hinausgegangen, so verliert das baktericide Immunserum seine Wirkung (R. Pfeiffer, Wassermann). Diesem durch Komplementmangel bedingten Uebelstande suchte Wassermann durch gleichzeitige Injektionen von passendem Normalserum zwecks Komplementzufuhr abzuhelfen, und in der That gelang es ihm auch, bei der peritonealen Typhusinfektion der Meerschweinchen einen Erfolg damit zu erzielen. Er [1]) injizierte drei Meerschweinchen je 3 Oesen lebender virulenter Typhusbacillenkultur in die Bauchhöhle. Nach einer halben Stunde erhielt das erste Tier Typhusimmunserum im Ueberschuß, das zweite 4 ccm frisches Rinderserum und das dritte Meerschweinchen die gleiche Menge Typhusimmunserum und Normalserum zusammen in die Bauchhöhle gespritzt: nur das dritte Tier blieb am Leben, die beiden anderen starben an der Typhusbacilleninfektion. Besredka [2]) glaubt freilich, daß das Rinderserum nicht durch seinen Gehalt an Komplement, sondern durch seine Fähigkeit, die Typhusbacillen zu agglutinieren und die Phagocyten zu erhöhter Thätigkeit anzuregen, die Unterdrückung der Infektion begünstigt hat.

Für die Serumtherapie beim Menschen wird man von der Methode, aktives Normalserum zusammen mit dem Immunserum einzuführen, nicht viel erwarten können, und zwar aus dem Grunde, weil man das Serum im allgemeinen nicht wie in dem Wassermann-schen Falle direkt mit den Infektionserregern in Zusammenhang bringen kann. Man ist daher gezwungen, das Komplement durch Vermittelung des Blutes den Spaltpilzen zuzuführen, wobei dasselbe aber gar nicht zu den Infektionserregern zu gelangen braucht. Unter diesen Bedingungen hat Wechsberg [3]) neuerdings Versuche angestellt. Er prüfte, ob der Vibrio Metschnikovi im Taubenkörper durch ein vom Kaninchen stammendes inaktiviertes Immunserum mit oder ohne Zusatz von frischem, normalem Kaninchenserum abgetötet werden kann. Die Reagensglasversuche ergaben eine starke baktericide Wirkung des Immunkörpers, wenn Kaninchenserum als Komplement benutzt wurde, während das normale Kaninchenserum

1) Wassermann, Deutsche med. Wochenschr., 1900, No. 18.
2) Besredka, Ann. Inst. Pasteur, 1901.
3) Wechsberg, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, 1902.

allein den Vibrio Metschnikovi nicht abtötete. Taubenserum zeigte sich dagegen auch mit dem Immunkörper zusammen wirkungslos. Der vom Kaninchen stammende Immunkörper konnte demnach durch Taubenserum im Reagensglasversuche nicht aktiviert werden. Im Gegensatz dazu wurde der von der Taube selbst produzierte, gegen die betreffenden Vibrionen gerichtete Immunkörper nach der Inaktivierung durch Erwärmen durch Zusatz von normalem Taubenserum wieder baktericid. Die Tierversuche nahmen einen ganz entsprechenden Verlauf. Der Tauben-Immunkörper schützte die Tauben ausnahmslos. Der Kaninchen-Immunkörper verlieh ihnen dagegen im allgemeinen keine Immunität. Eine Ausnahme machten nur einzelne Tauben, bei denen sich sehr große Dosen des inaktiven Kaninchen-Immunkörpers doch wirksam erwiesen. Wurde den Tauben nun außer dem Kaninchen-Immunkörper, gleichzeitig mit den Infektionserregern, aber an einer anderen Stelle, auch normales komplementhaltiges Kaninchenserum injiziert, so blieben trotzdem nur vereinzelte am Leben, während die meisten auch durch dieses kombinierte Verfahren nicht geschützt werden konnten. Diese Mißerfolge erklären sich wohl dadurch, daß das Komplement von den Zellen des fremdartigen Organismus gebunden worden ist, worauf die stärkere toxische Wirkung des frischen Serums im Gegensatz zum erwärmten ja schon hindeutet.

Die Absorption des eingeführten Komplements von seiten der Gewebe ist auch keine überraschende Erscheinung, da durch meine Versuche festgestellt wurde [1]), daß alle möglichen Zellen, Spaltpilze, Hefezellen, Körperzellen, dem Blutserum Komplement entziehen, so lange sie noch nicht mit Komplement gesättigt sind. Wilde [2]) hat diese Beobachtungen bestätigt und erweitert und auf diese Weise auch den sichersten Beweis für die baktericide Wirkung der Alexine im Tierkörper erbracht. Er fand nämlich, daß eine an sich nicht tödliche Dose von Choleravibrionen oder Typhusbacillen in der Bauchhöhle von Meerschweinchen tödlich wirkt, wenn man gleichzeitig oder kurz vorher oder nachher Alexin absorbierendes Material wie Aleuronat einführt, während mit Alexin gesättigtes Aleuronat die Infektion sogar abschwächt. Solche komplementbindende Gruppen finden sich häufig auch schon gelöst im Blutserum [P. Müller [3])].

Die Komplementmenge, die mit fremdartigem Serum, ohne stärkere Vergiftungserscheinungen zu erzeugen, in den Organismus eingeführt

1) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1900, No. 20.
2) M. Wilde, Arch. f. Hyg., Bd. 44, 1902.
3) P. Müller, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901.

werden kann, ist außerdem auch eine nur geringe, da der Immunkörper bei stärkerer Konzentration ja auch im ganz frischen Immunserum mit Komplement durchaus nicht gesättigt ist. Ergiebige Komplementquellen, auf deren Wichtigkeit Dönitz [1]) schon hingewiesen hat, stehen uns zur Zeit aber nicht zur Verfügung. Man wird daher nur dann auf die Wirksamkeit eines baktericiden Serums rechnen können, wenn der Immunkörper in dem neuen Organismus, in den er eingeführt wird, ein passendes Komplement vorfindet. Für die Serumtherapie beim Menschen hat Ehrlich [2]) daher auch vorgeschlagen, dem Menschen näher stehende Arten zur Immunisierung zu verwenden.

Ueber Sitz und Ursprung des Komplementes sind die Ansichten geteilt. Metschnikoff, Gengou, Levaditi u. A. halten das Blutplasma für komplementfrei und glauben, daß erst beim Absterben der Leukocyten Komplement aus denselben in das Serum übergeht. Sie nehmen dabei ein baktericides und ein globulicides Komplement an, von denen das erstere durch die polynukleären Leukocyten, das letztere durch die Makrophagen geliefert werden soll. Moxter [3]) leugnet jeden Zusammenhang der baktericiden Wirkung des Blutserums mit den Leukocyten. Buchner [4]), Hahn [5]) u. A. nehmen einen solchen an, halten das Alexin aber im Gegensatz zu Metschnikoff für ein Sekretionsprodukt der Leukocyten, welches sich schon im lebenden Blutplasma vorfindet. Was mich betrifft, so bleibe ich bei meiner schon früher ausgesprochenen Meinung [6]) bestehen, daß das Komplement frei im Plasma cirkuliert. Die entgegengesetzte Ansicht der genannten Forscher wird von denselben zunächst dadurch begründet, daß die von Pfeiffer in der Bauchhöhle von Meerschweinchen beobachtete extracelluläre Umformung der mit Immunserum versetzten Choleravibrionen nicht erfolgt, wenn die Phagocyten bei der Injektion keine Schädigung erfahren. Die Körnchenbildung vollzieht sich dann fast ausschließlich in den Phagocyten, so in der Bauchhöhle, deren Gehalt an Mikrophagen durch vorhergehende Injektion von Bouillon erhöht worden ist [Metschnikoff [7])], so auch

1) Dönitz, Klin. Jahrbuch, 1899.
2) Ehrlich, Croon. Lect. Roy. Soc. London, 1900.
3) Moxter, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899.
4) Buchner, Münch. med. Wochenschr., 1894; Mitteil. a. d. VIII. internat. Kongreß f. Hygiene in Budapest, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 16. 1894, p. 737.
5) Hahn, Arch. f. Hyg., Bd. 25, 1895.
6) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 20.
7) Metschnikoff, Ann. Inst. Pasteur, 1895, p. 444.

im Blute selbst [Bordet [1]), Levaditi [2])]. Diese Befunde lassen sich aber auch dadurch erklären, daß die Aufnahme von Vibrionen in die Phagocyten unter diesen Bedingungen so rasch erfolgt, daß die Einwirkung des in der Exsudatflüssigkeit oder im Blutplasma vorhandenen Komplementes sich nicht mehr außerhalb der Phagocyten zeigen kann.

Gengou [3]) versuchte dann die Frage dadurch zu lösen, daß er die Blutflüssigkeit von Kaninchen, Hunden und Ratten unter Anwendung von paraffinierten Gläsern oder von Kälte schon vor der Gerinnung durch die Centrifuge von den Blutkörpern trennte und die baktericide Kraft des so gewonnenen Plasmas oder Serums mit derjenigen des auf gewöhnliche Weise durch einfaches Gerinnenlassen des Blutes erhaltenen Serums des gleichen Tieres verglich. Zur Untersuchung der Blutflüssigkeit der Kaninchen dienten der Milzbrandbacillus, der Choleravibrio, das Bacterium coli und der Typhusbacillus, zu der des Hundeblutes der Choleravibrio und der Vibrio Metschnikovi; bei den Versuchen mit Rattenblut wurde nur der Milzbrandbacillus verwandt. Die dem Plasma näher stehende Blutflüssigkeit erwies sich schwächer wirksam als das gewöhnliche Serum, woraus Gengou schließen will, daß lebendes Blutplasma komplementfrei ist. Es zeigte sich dabei aber ein besonderer Umstand, der Unterschied zwischen Plasma und Serum war nur dem Milzbrandbacillus gegenüber ein sehr bedeutender, anderen Spaltpilzen gegenüber dagegen viel weniger oder gar nicht ausgesprochen. Die stärkere baktericide Wirkung des Serums braucht daher gar nicht auf seinem Reichtum an Komplement zu beruhen; sie ist sogar viel leichter dadurch zu erklären, daß aus den Blutkörpern andere Substanzen in das Serum übergehen, welche die Wirkung des schon im Plasma vorhandenen Komplementes speciell für den Milzbrandbacillus verstärken oder auch schon für sich allein Milzbrandbacillen abtöten. Pettersson [4]) kam daher auch zu ganz anderen Resultaten, als er bei ganz ähnlichen Versuchen das Bacterium coli und den Typhusbacillus benutze. Er veränderte die Versuchsanordnung Gengou's im übrigen nur insofern, als er zur Darstellung des Plasmas meist Kaliumoxalat (1 $^0/_{00}$) oder Kaliumcitrat (2 $^0/_{00}$) verwandte, welches dem Serum natürlich in gleicher Konzentration hinzugefügt wurde. Pettersson konstatierte bei seinen Experimenten immer eine starke baktericide Wirkung des Plasmas. Dieselbe war bei Katzen, Schafen,

1) Bordet, Ann. Inst. Pasteur, 1895, p. 465.
2) Levaditi, Ann. Inst. Pasteur, 1901.
3) Gengou, Ann. Inst. Pasteur, 1901.
4) Pettersson, Arch. f. Hyg., Bd. 43, 1902.

Rindern, Pferden häufig, aber nicht immer geringer als die des Serums, bei Hunden und Kaninchen aber sogar durchgehends der Serumwirkung überlegen. Im Januar 1901 hatte ich an der zoologischen Station zu Neapel Gelegenheit, entsprechende hämolytische Versuche mit Haifischblut zu machen (Scyllium canicula), welches Kaninchenblutkörper aufzulösen vermag. Das aus der Schwanzarterie mit einer Kanüle entnommene Blut bleibt viele Stunden lang ungeronnen, ist aber ohne weiteres durch Zusatz von etwas Gewebssaft des gleichen Tieres zur Gerinnung zu bringen. Das Plasma kann also in diesem Falle ganz besonders leicht ohne irgend welche Schädigung der Blutkörper, deren Temperatur ja sogar die gleiche wie im Tierkörper bleibt, erhalten werden. Diese Blutflüssigkeit zeigte nun durchaus keine geringere hämolytische Kraft gegenüber Kaninchenblut wie das im Kontakt mit den Haifischblutkörpern entstandene Serum; dabei war es gleichgiltig, ob man das Plasma verwandte oder erst das Serum, welches nach der Trennung von den Blutkörpern durch Absetzenlassen oder Centrifugieren, durch Zusatz von etwas Gewebsflüssigkeit gewonnen wurde.

Levaditi[1]) führte einen weiteren Versuch vor, der den Komplementmangel des lebenden Blutplasmas beweisen soll. Wenn man einem Kaninchen den Humor aqueus aus der vorderen Augenkammer entnimmt, so stellt sich die Kammer in wenigen Stunden wieder her. Das neugebildete Kammerwasser enthält aber ebenso wie das ursprüngliche kein Komplement. Levaditi beobachtete nun manchmal Komplement in dem neugebildeten Kammerwasser, wenn er dem Kaninchen Serum seines eigenen, am Tage vorher abgelassenen Blutes in die Blutbahn eingeführt hatte und schließt daraus, daß in den Humor aqueus für gewöhnlich nur deshalb kein Komplement aus dem Blute übergeht, weil es hier an die Leukocyten gebunden ist. Diese Schlußfolgerung ist jedoch nicht zwingend. Die anderen Substanzen des Blutes, die sicher frei im Plasma cirkulieren, gelangen für gewöhnlich ja auch nicht in die vordere Augenkammer. Der Uebertritt des Komplementes in das Kammerwasser bei den Serumkaninchen dürfte aber wohl, da er nicht konstant stattfand, auf einer Schädigung der Gefäße, welche dieselben für Komplement durchlässiger machte, beruhen.

Endlich ist auch die von mir mitgeteilte Bindung[2]) des im Serum enthaltenen Komplementes durch die zerriebenen Organe des gleichen Tieres nicht, wie Levaditi will, für die Auffassung Metschnikoff's

1) Levaditi, Ann. Inst. Pasteur, 1901.
2) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1900, No. 20.

zu verwerten. Das den Rinderblut-Immunkörper reaktivierende Komplement wurde dem Kaninchenserum nämlich auch durch zerriebene Kaninchenmilz entzogen. Wenn das hämolytische Komplement des Serums aber allein aus den geschädigten Makrophagen stammte, so müßte man nach Zusatz des makrophagenreichen Milzgewebes eine Zunahme, aber nicht eine Abnahme des Komplementgehaltes erwarten. Man könnte diese Erscheinung daher auch umgekehrt deuten und daraus schließen, daß die Makrophagen beim Absterben nicht hämolytisches Komplement liefern, sondern im Gegenteil unwirksam machen. Daß die polynukleären Leukocyten nicht als wesentliche Quelle für das hämolytische Komplement gelten können, geht schon aus meinen ersten Versuchen [1]) hervor und ist wohl allgemein anerkannt.

Auf der anderen Seite versuchte Gruber die Anwesenheit des Komplementes im Plasma durch positive Feststellung nachzuweisen; er injizierte auf Meerschweinchenblut wirkendes Immunserum inaktiviert in die Bauchhöhle von Meerschweinchen und beobachtete dann 8—12 Stunden nach der Einspritzung eine starke Anämie und Hämoglobinurie bei diesen Tieren, während der Bauchhöhleninhalt in keinem Stadium der Phagocyteneinwanderung hämolytisch wirkte. Damit glaubte Gruber einen sicheren Beweis für den Komplementgehalt des Blutplasmas gebracht zu haben, da die Auflösung der Blutkörper nach seiner Anschauung nur durch frei im Plasma cirkulierendes Komplement hervorgerufen sein konnte. Levaditi [2]) hielt dieser Beweisführung gegenüber auf Grund eigener Versuche an Metschnikoff's Ansicht fest und folgerte aus seinen Beobachtungen, daß die Anämie und Hämoglobinurie nach der intraperitonealen Injektion des inaktiven Immunserums nur durch Vermittlung der Phagocyten zu stande kommt, während im freien Plasma keine Auflösung der Blutkörper erfolgen soll. Durch seine Befunde ist meines Erachtens nur bewiesen, daß die Phagocyten an der Zerstörung der Blutkörper beteiligt sind; die extracelluläre Auflösung der Erythrocyten wird durch dieselben aber keineswegs ausgeschlossen. Levaditi konstatierte wohl, daß 4 Stunden nach der intraperitonealen Injektion des Immunkörpers im Plasma keine Auflösung der Blutkörper stattfindet und daß ebenso im Harn noch kein Hämoglobin vorhanden ist. Er hat aber nicht nachgewiesen, daß die Blutkörper zu dieser Zeit schon die zur Hämolyse notwendige Menge des Immunkörpers gebunden hatten.

1) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 13 u. 14.
2) Levaditi, Ann. Inst. Pasteur, 1902.

Nach seinen Versuchen muß man gerade annehmen, daß dies nicht der Fall war; denn die Auflösung der Blutkörper war auch dann nur eine sehr geringe, wenn Komplement in großem Ueberschuß zugesetzt wurde. Die geringere Komplementmenge des Plasmas brauchte daher keine Auflösung zu bedingen. GRUBER's Beweisführung ist demnach nicht widerlegt, wenn sie auch nicht als völlig sichergestellt gelten kann.

Aus polynukleären Leukocyten wurden von BUCHNER [1]), HAHN [2]), BAIL [3]), SCHATTENFROH [4]) vielfach den Alexinen ähnliche baktericide Substanzen gewonnen, ein sicherer Beweis dafür, daß dieselben mit Komplementen des Serums identisch sind, ist aber noch nicht erbracht worden. Blutlösende Komplemente enthalten diese Substanzen nicht [GRUBER und SCHATTENFROH [5])]. METSCHNIKOFF [6]), TARASSÉVITSCH [7]), SHIBAYAMA [8]), KLEIN [9]) fanden, daß die Extrakte aus den makrophagenreichen Organen häufig im Gegensatz zu anderen Geweben hämolytisch wirken. Die hämolytische Funktion dieser Organe braucht aber nicht auf Komplement zu beruhen [11]). Ein erheblicher Gehalt an hämolytischem Komplement ist jedenfalls, wie aus meinen Versuchen [10]) hervorgeht, in den Makrophagen nicht zu konstatieren. Es ist demnach nicht erwiesen, daß die Phagocyten ebenso wie das Serum echte Komplemente besitzen, welche die specifisch erzeugten Immunkörper zu aktivieren vermögen, wenn auch diese Annahme durchaus nicht unwahrscheinlich erscheint.

Was die Zahl der Komplemente im Serum einer bestimmten Tierart betrifft, so ist BORDET auf Grund seiner Experimente zu der Ueberzeugung gekommen, daß in jedem Serum nur ein einziges Komplement vorhanden ist, welches auf alle Zellen, Bakterien sowohl

1) BUCHNER, Münch. med. Wochenschr., 1894.
2) HAHN, Arch. f. Hyg., 1895, Bd. 25.
3) BAIL, Arch. f. Hyg., Bd. 30 u. 32; Berl. klin. Wochenschr., 1897, No. 41; 1898, No. 22.
4) SCHATTENFROH, Münch. med. Wochenschr., 1897; Arch. f. Hyg., 1897, Bd. 31.
5) GRUBER, Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 49.
6) METSCHNIKOFF, Ann. Inst. Pasteur, 1899.
7) TARASSÉVITSCH, Ann. Inst. Pasteur, 1902.
8) SHIBAYAMA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 1901.
9) KLEIN, Wien. klin. Wochenschr., 1901, No. 52.
10) v. DUNGERN, Münch. med. Wochenschr., 1900, No. 20.
11) Nach einer während des Druckes erschienenen Mitteilung von KORSCHUN und MORGENROTH (Berlin. klin. Wochenschr., 1902, No. 37) handelt es sich um nicht komplexe, koktostabile, in Alkohol lösliche Substanzen.

wie Körperzellen einwirkt, wenn dieselben mit dem specifisch zugehörigen Immunkörper beladen sind[1]). Ehrlich und seine Mitarbeiter sowie einige andere Forscher haben demgegenüber aber mit Hilfe verschiedener Methoden eine Menge von Thatsachen festgestellt, die für die Vielheit der Komplemente im Serum sprechen[2]). Da es zu weit führen würde, auf diese lange Streitfrage, die jetzt wohl im plurimistischen Sinne entschieden ist, hier näher einzugehen, so verweise ich auf die Originalarbeiten. Die Komplemente verschiedener Tierarten sind nach der übereinstimmenden Meinung aller Beobachter im allgemeinen verschieden, zeigen aber doch vielfach eine mehr oder weniger weitgehende Uebereinstimmung.

Das eigentliche Wesen der Komplementwirkung ist unbekannt. Baumgarten und seine Schule und Fischer wollen die Existenz der Alexine im aktiven Blutserum ganz in Abrede stellen und das Zugrundegehen der eingeführten Keime auf Plasmolyse und schlechte Ernährungsbedingungen zurückführen[3]). Diese Anschauung ist durch die Arbeiten von Hegeler[4]), Klimoff[5]), v. Lingelsheim[6]), Pettersson[7]) widerlegt worden. Osmotische Druckschwankungen führen wohl auch zur Zerstörung von Spaltpilzen und roten Blutkörperchen, die eigentümlichen specifischen Wirkungen der aktiven Sera können aber nicht auf dieselben zurückgeführt werden. Noch weniger gelingt es, die specifisch globulicide oder baktericide Kraft der Immunsera auf diese Weise verständlich zu machen. Baumgarten giebt die Anwesenheit specifischer Körper im Immunserum zu, erklärt die Wirkung dieser Antikörper, welche er mit den Agglutininen

1) Bordet, Ann. Inst. Pasteur, 1900 u. 1901.

2) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1899, Bd. 22; 1900, No. 31; Ehrlich u. Sachs, Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 14 u. 15; E. Neisser, u. Döring, Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 22; Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901; Wechsberg, Wien. klin. Wochenschr., 1901, No. 48; Wendelstadt, Centralbl. f. Bakt., 1902, I. Abt., Bd. 31, No. 10; Marshall u. Morgenroth, Centralbl. f. Bakt., 1902, I. Abt., Bd. 31, No. 12; Morgenroth u. Sachs, Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 27.

3) Jetter, Arb. a. d. Pathol. Inst. Tübingen, 1893, Bd. 1; Walz, Habilitationsschr. Tübingen, 1899; Münch. med. Wochenschr., 1899, p. 1342; Baumgarten, Berl. klin. Wochenschr., 1899, p. 893; Berl. klin. Wochenschr., 1900, p. 133; Festschrift f. Jaffé, 1901, p. 277; Berl. klin. Wochenschr., 1901; Fischer, Zeitschr. f. Hyg., 1900, Bd. 35.

4) Hegeler, Zeitschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37.

5) Klimoff, ebenda.

6) v. Lingelsheim, ebenda.

7) Pettersson, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 1901, p. 726.

identifiziert, aber dadurch, daß dieselben die betreffenden Spaltpilze und Blutkörper für die Wirkung anisotonischer Lösungen viel empfindlicher machen sollen. Demgegenüber ist aber zu bemerken, daß die mit Immunkörper beladenen Blutkörper sehr häufig auch durch das Serum des gleichen Tieres, die idealste isotonische Lösung, aufgelöst werden und sich andererseits anisotonischen Kochsalzlösungen gegenüber nicht empfindlicher zeigen als normale Blutkörper. Es ist außerdem auch nicht verständlich, warum Erwärmen auf 56° die anisotonische Lösung des aktiven Serums immer zu einer isotonischen machen sollte. Emmerich [1]) und Loew konstatierten ferner bei manchen Spaltpilzen, daß die baktericide Kraft der aktiven Sera unter anaëroben Bedingungen eine stärkere ist als bei Luftzutritt, was durch P. Müller [2]) bestätigt wurde. Es müssen demnach im aktiven Blutserum besondere zellentötende, chemische Körper angenommen werden, welche bei Luftabschluß stärker wirksam sind und durch Erwärmen zerstört werden. Diese Substanzen nennen wir eben, da sie die Immunkörper komplettieren, Komplemente.

Die meisten Forscher nehmen mit R. Pfeiffer [3]), Buchner [4]) und Metschnikoff [5]) an, daß es sich dabei um proteolytische Fermente handelt. Diese Möglichkeit ist aber sehr unwahrscheinlich geworden, da nach den Beobachtungen von Nolf [6]) und Gruber [7]) bei der Auflösung der Blutkörper durch hämolytisches Serum durchaus keine Verdauungsprodukte entstehen. Man wird daher bei der Wirkung der Komplemente mehr an eigenartige Giftwirkungen denken müssen.

Die Beziehung des eigentlichen Antikörpers, des Immunkörpers, zum roten Blutkörperchen ist uns verständlicher. Wir können aus den Bindungsversuchen von Ehrlich und Morgenroth schließen, daß er zu einer bestimmten specifischen Gruppe des Erythrocyten Affinität besitzt und sich mit derselben chemisch verbindet. Giebt diese Gruppe des Blutkörpers, die bei der Hämolyse mit dem Immunkörper in Verbindung tritt, auch zur Produktion desselben Veranlassung? Diese theoretisch wichtige Frage war experimentell dadurch zu entscheiden, daß man das Blut zusammen mit inaktivem Blut-

1) Emmerich u. Loew, Zeitschr. f. Hyg., 1899, Bd. 31.
2) P. Müller, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 1900, p. 577.
3) R. Pfeiffer u. Proskauer, Centralbl. f. Bakt., 1896. Bd. 19. p. 199.
4) Buchner, Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 39 u. 40.
5) Metschnikoff, Compt. rend. du Congrès internat. de médecine. Paris 1900.
6) Nolf, Ann. Inst. Pasteur. 1900.
7) Gruber, Münch. med. Wochenschr., 1901, p. 1926.

immunserum injizierte[1]). Entsteht der Antikörper unabhängig von der Gruppe, an welcher der Immunkörper angreift, so wird die Immunitätsreaktion genau so erfolgen müssen, ob das eingeführte Blut mit Immunkörper beladen ist oder nicht. Ist die Produktion des Immunkörpers aber ausschließlich an den Molekülkomplex gebunden, der zum Immunkörper specifische Affinität besitzt, so wird bei genügendem Zusatz von inaktiviertem Blutimmunserum kein Immunkörper gebildet werden können, da diese Gruppe schon durch Immunkörper besetzt ist und den Zellen daher keinen Angriffspunkt mehr bietet. Ich habe daher mehreren Kaninchen inaktiviertes Rinderblutimmunserum in verschiedener Menge zusammen mit je 30 ccm Rinderblut in die Bauchhöhle gebracht, und zwar erhielten 2 Kaninchen das Doppelte der zur Auflösung des Blutes bei Komplementüberschuß notwendigen Immunkörpermenge und 2 weitere die gerade ausreichende Dose, während einem Kontrolltier das Rinderblut allein eingespritzt wurde. 11 Tage nach der Injektion wurde das Ergebnis festgestellt. Das Serum der beiden ersten Tiere enthielt keine Spur von Immunkörper. Die beiden andern Kaninchen hatten Immunkörper produziert, aber doch erheblich weniger als das Kontrolltier, dessen Serum im stande war, bei genügendem Komplementzusatz die achtfache Menge Vollblut vollständig aufzulösen. Damit war der Beweis dafür erbracht, daß die den Immunkörper specifisch bindenden Gruppen der roten Blutkörperchen auch zu seiner Entstehung Veranlassung geben. Nach Bordet haften dieselben am Stroma der Erythrocyten[2]). Nolf verlegt sie dagegen vor allem in den Zellinhalt der roten Blutkörper, während das Stroma nach seiner Ansicht die agglutinierenden Antikörper bedingt[3]). Ich hatte schon früher nachgewiesen, daß die specifischen Gruppen der Erythrocyten labil sind und durch Behandlung mit Wasser und etwas Aether zu Grunde gehen[4]). Sachs hat meine Immunisierungsversuche mit immunkörperbeladenem Rinderblut an einer größeren Tierreihe fortgeführt und im wesentlichen durchaus bestätigt[5]). Er modifizierte die Versuchsanordnung nur insofern, als er das inaktivierte Immunserum vor der Injektion des Rinderblutes durch Centrifugieren wieder entfernte, nachdem die Erythrocyten $^1/_2$ Stunde bei 37—40° in demselben verweilt hatten, da er befürchtete, der überschüssige Immunkörper könne passiv im Serum

1) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1900, No. 20.
2) Bordet, Ann. Inst. Pasteur, 1900.
3) Nolf, Ann. Inst. Pasteur, 1900.
4) v. Dungern, Münch med. Wochenschr., 1899, No. 14.
5) Sachs, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 1901, No. 13.

der Versuchstiere erscheinen und eine aktive Immunkörperproduktion vortäuschen. Ich hatte dagegen absichtlich noch Immunserum mitinjiziert, da bei der Auflösung der Blutkörper neue bindende Gruppen frei werden konnten. Unter 8 mit immunkörperbeladenem Rinderblut intraperitoneal injizierten Kaninchen lieferten 4 gar keinen Immunkörper, die 4 andern produzierten Immunkörper aber doch in viel geringerer Menge als die Kontrolltiere: der Immunkörpergehalt der Sera verhielt sich zu dem der von den Kontrollkaninchen gewonnenen Sera wie 1 : 5, 1 : 7, 1 : 10, 1 : 10.

Ganz ähnliche Verhältnisse konstatierten [1]) Neisser und Lubowski nach der Injektion von agglutinierten Typhusbacillen. Auch hier zeigte sich der gleiche prinzipielle Unterschied gegenüber der durch nicht agglutinierte Typhusbacillen hervorgerufenen Immunitätsreaktion, sofern nur für genügende Absättigung durch Agglutinin gesorgt worden war. Eine gewisse Immunitätsreaktion wird freilich öfters, wie auch Rehns [2]) feststellte, von den mit Antikörpern beladenen Typhusbacillen ausgelöst. Diese Erscheinung ist wohl dadurch zu erklären, daß bei der Auflösung der Zellen neue bindende Gruppen frei werden können, die durch Immunkörper nicht gesättigt sind. Dieser Ansicht sind auch R. Pfeiffer [3]) und Friedberger, die entsprechende Versuche mit Choleravibrionen anstellten. Um die durch die Choleravibrionen bedingte Immunitätsreaktion zu verhindern, mußte denselben eine sehr große Menge Choleraimmunserum zugefügt werden, welche die einfach tödliche Dose im Peritoneum des Meerschweinchens um das Vieltausendfache übertraf. Man braucht daher nicht anzunehmen, daß in den Fällen, bei denen die mit Immunkörper beladenen Erythrocyten oder Bacillen trotzdem zur Antikörperbildung Veranlassung geben, die Verbindung zwischen der betreffenden Zellgruppe mit dem Immunkörper im Organismus wieder gesprengt wird, obgleich diese Möglichkeit ja auch gegeben ist. Welche Erklärung aber auch die richtige sein mag, viel wichtiger bleibt das Hauptphänomen, die Unterdrückung der Immunkörperbildung durch den entsprechenden Immunkörper.

In gleicher Weise wie die globuliciden und baktericiden Immunkörper zeigten sich auch die analogen Antitoxine befähigt, die Immunitätsreaktion zu verhindern. Die Behandlung der Versuchs-

1) Neisser u. Lubowski, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30. 1901, No. 13.

2) Rehns, Compt. rend. Soc. biol., 1900, p. 1058.

3) R. Pfeiffer, Deutsch. med. Wochenschr., 1901, No. 50, 51; R. Pfeiffer u. Friedberger, Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 25.

tiere mit Toxin-Antitoxingemischen, die zum Zweck der aktiven Immunisierung von Babes [1]) zuerst vorgenommen wurde, hatte keine Wirkung, wenn die Absättigung der haptophoren Gruppen des Giftes wie in den Versuchen von Arloing [2]) und Rehns [3]) eine vollkommene war. Die Antikörperbildung wird demnach ganz allgemein von derjenigen bindenden Gruppe ausgelöst, welche specifische Affinität zum Immunkörper besitzt. Ist diese Gruppe schon durch Immunkörper in Beschlag genommen und dadurch unwirksam gemacht, so wird keine Immunitätsreaktion durch dieselbe mehr hervorgerufen. Dieses Ergebnis spricht ebenso wie die anderen schon genannten Thatsachen gegen die Auffassung, daß die Antikörper durch Modifikation aus den eingeführten Substanzen hervorgehen. Die Erscheinung wird dagegen leicht verständlich, wenn man den Antikörper nach dem Vorgange Ehrlich's als Reaktionsprodukt des Organismus auffaßt, der einem Receptor der Zellen gleichartig ist. Da die betreffende, sonst Immunitätsreaktion auslösende Gruppe schon mit Immunkörper gesättigt ist, so kann sie auch von dem dem Immunkörper völlig gleichartigen Receptor der Zellen nicht mehr gebunden werden.

Wir haben der Einfachheit wegen bis jetzt immer von einem einzigen Immunkörper gesprochen, zu dessen Produktion eine bestimmte Zellart Veranlassung giebt. In Wirklichkeit handelt es sich dabei aber nicht um eine einheitliche Substanz, sondern um eine Anzahl etwas verschiedener Partialimmunkörper, die unter dazu günstigen Versuchsbedingungen differenziert werden können. Ehrlich und Morgenroth [4]) haben verschiedene solcher Fälle beschrieben, bei denen eine Abtrennung der verschiedenen Immunkörpertypen gelang. So fanden sie z. B., daß ein durch Immunisierung von Kaninchen mit Ziegenblut gewonnenes, Ziegenblut lösendes Immunserum in geringerem Maße auch Rinderblut auflöst. Das Immunserum wurde nun entweder mit Ziegen- oder Rinderblut versetzt und dann, nachdem die Blutkörper durch Centrifugieren wieder entfernt waren, auf seine hämolytische Kraft gegenüber Ziegen- und Rinderblut geprüft. Es zeigte sich dann, daß der Zusatz der zur Immunisierung verwandten Ziegenblutkörper die hämolytische Wirkung gegenüber beiden Blutarten aufhob, während die Einwirkung des Rinderblutes das Immunserum nur für Rinderblut unwirksam machte, die hämolytische

1) Babes, Bulletin de l'Acad. de méd. de Paris, 1895.
2) S. Arloing et Nicolas, Compt. rend. Soc. biol., 1901.
3) Rehns, Compt. rend. Soc. biol., 1901.
4) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 21 u. 22.

Funktion gegenüber Ziegenblut aber nur unwesentlich verringerte. Ganz analog war das Resultat, wenn ein mit Rinderblut erzeugtes Immunserum benutzt wurde, dessen Hämolysin auch Ziegenblut angreift. Nur daß jetzt Rinderblut alle Fraktionen des Immunkörpers und Ziegenblut nur einige derselben herausnahm. Man muß somit annehmen, daß verschiedenartige Gruppen einer bestimmten Zellart zur Immunkörperreaktion Veranlassung geben können. Es ist daher nicht verwunderlich, daß einzelne dieser Molekülkomplexe auch bei verschiedenen Tierarten manchmal gleichartig oder doch wenigstens ähnlich organisiert sein können. Außer dem schon genannten Beispiele Ochsenblut-Ziegenblut giebt es noch andere Fälle, wo die Wirkung des Immunkörpers sich auch auf Zellen anderer Tierarten, als die zur Vorbehandlung benutzten, erstreckt. So ist das mit Hühnerblut bei Meerschweinchen erzeugte Immunserum auch für Taubenblut etwas stärker hämolytisch als normales Meerschweinchenblut, wie ich schon bei meinen ersten Versuchen konstatierte.

Gleichartige Gruppen finden sich aber doch nur bei einigermaßen verwandten Tieren, wie Huhn und Taube (v. Dungern), Ziege, Schaf, Rind (Ehrlich), während die Zellen entfernter stehender Tierarten in allen ihren Receptoren verschieden sind. Das Gleiche gilt auch für die Spaltpilze. Das Typhusimmunserum wirkt auch auf manche dem Typhusbacillus verwandte Stämme des Bacterium coli etwas stärker abtötend als Normalserum, aber niemals ebenso intensiv wie auf die zur Immunisierung verwandten Typhusbacillen selbst [Löffler und Abel [1])]. Das Serum der mit Rauschbrandbacillen immunisierten Kaninchen schützt in geringerem Grade auch gegen die Bacillen des malignen Oedems [Dünschmann [2])]. Die agglutinierende Wirkung des Choleraimmunserums erstreckt sich auch auf einige andere Vibrionen [Gruber und Durham [3]), Vagedes [4])] und diejenige des Typhusserums auch auf den Bacillus der Nocard-schen Papageienerkrankung [Achard und Bensaude [5]), Gilbert und Fournier [6])] und den Bacillus enteritidis Gärtner [Durham [7])], obgleich diese Spaltpilze von dem Typhusbacillus deutlich zu unter-

---

1) Löffler u. Abel, Centralbl. f. Bakt., 1896, No. 19.
2) Dünschmann, Ann. Inst. Pasteur, 1894.
3) Gruber u. Durham, Münch. med. Wochenschr., 1896, No. 13.
4) Vagades, bei: Pfeiffer u. Kolle, Centralbl. f. Bakt., 1896, No. 20, p. 136.
5) Achard et Bensaude, Soc. méd. d. hôp., 1896.
6) Gilbert et Fournier, Acad. d. méd., 1896.
7) Durham, Lancet, 1897 u. 1898.

scheiden sind. Das eigentliche Grundprinzip der Specificität giebt sich aber bei Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse selbst in diesen Fällen zu erkennen. Bei Echinodermen habe ich [1]) mit Hilfe specifisch erzeugter Agglutinine festgestellt, daß die Spermatozoen verschiedener Arten gemeinschaftliche bindende Gruppen des Protoplasmas besitzen. Die chemische Gleichartigkeit des Protoplasmas, welche auf diese Weise sichtbar gemacht wurde, zeigte mit der sonstigen Verwandtschaft der verschiedenen Echinodermen jedoch keine vollkommene Uebereinstimmung, da die Spermatozoen mancher sehr entfernt stehenden Echinodermenarten (Seeigel und Seesterne) auch gemeinschaftliche Receptoren aufwiesen, während dies in anderen Fällen nicht der Fall war. Die zur Untersuchung verwandten, auf die Spermatozoen wirkenden Immunkörper konnten dabei bei Kaninchen nicht allein durch Injektion der Spermatozoen, sondern auch durch Vorbehandlung mit Eiplasma erlangt werden, ein Beweis dafür, daß die verschiedenartig differenzierten Geschlechtszellen, Ei und Spermatozoon, doch gleichartige Molekülkomplexe des Protoplasmas besitzen [2]).

Daß die verschiedenen Gewebe ein und derselben Tierart außer den specifischen auch ähnlich organisierte bindende Gruppen aufweisen, habe ich schon erwähnt. Durch Vorbehandlung mit Flimmerepithel, Kuhmilch, Spermatozoen erhält man ein Immunserum, welches auch die Blutkörper der gleichen Tierart angreift, freilich in geringerem Grade als das mit Blut selbst gewonnene. Dabei ließ sich durch eine genaue Untersuchung der Affinitätsverhältnisse nachweisen, daß diese verschiedenen hämolytischen Immunkörper qualitativ verschieden sind und immer zu den zugehörigen Zellen die größte Affinität besitzen [v. Dungern [3])]. Solche den Receptoren der Zellen gleichartige oder wenigstens verwandte Molekülkomplexe können sich manchmal auch gelöst in den Körperflüssigkeiten vorfinden. So erhielten v. Dungern [4]), Tschistowitsch [5]), Morgenroth [6]),

1) v. Dungern, Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 1, 1901.

2) Nebenbei möchte ich noch bemerken, daß dieser Befund auch in gutem Einklang mit dem sonstigen Resultat meiner Untersuchungen steht, wonach das Eindringen des Spermatozoons in das Ei durch die Gleichartigkeit des Protoplasmas bedingt ist.

3) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 38; 1890, No. 28.

4) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 14.

5) Tschistowitsch, Ann. Inst. Pasteur, 1899.

6) Morgenroth, Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 25.

P. Müller [1]) in einzelnen Fällen durch Immunisierung mit zellfreiem Serum, Schattenfroh [2]) sogar mit Ziegen- und Menschenharn auf Blut wirkende Antikörper.

Es ist nun noch weiter zu bemerken, daß nach der Einführung hämolytischer Sera in den Tierkörper auch wieder Antikörper, Antihämolysine entstehen können, welche die Wirkung der Hämolysine aufheben. Camus und Gley [3]) sowie H. Kossel [4]) zeigten, daß man durch Immunisierung mit Aalserum ein Immunserum gewinnen kann, welches die hämolytische Wirkung des Aalserums aufhebt. Da die komplexen Hämolysine aber nicht einheitliche Substanzen sind, sondern aus Immunkörper und Komplement bestehen, so kommen bei der Aufhebung ihrer Wirkung durch specifisch erzeugte Antikörper auch verschiedene Substanzen in Frage, die sowohl am Immunkörper wie am Komplement angreifen können. Man muß daher vor allem Antikomplemente und Antiimmunkörper unterscheiden. Die Differenzierung gelingt am sichersten durch den Bindungsversuch [Ehrlich und Morgenroth [5])]. Man mischt das vom Komplement durch Erwärmen befreite hämolytische Immunserum in geeigneter Weise mit dem das Antihämolysin enthaltenden Serum, fügt nach einigem Warten die entsprechenden Blutkörper zu und centrifugiert nach einiger Zeit wieder ab. Es läßt sich dann durch Zusatz von

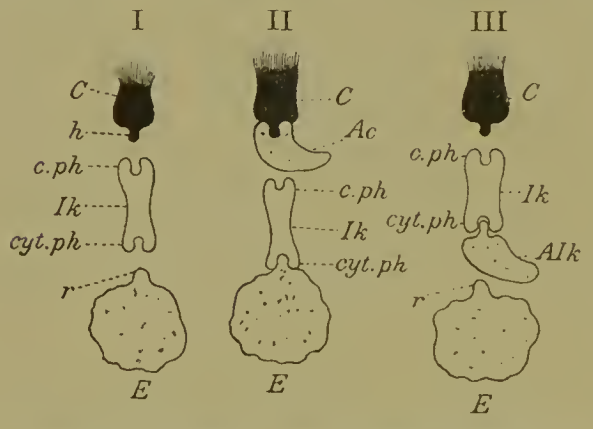


Fig. 2. I. *E* Erythroeyt. *r* Reeeptor desselben für den Immunkörper *Ik*. *cyt.ph* eytophile Gruppe des Immunkörpers. *c.ph* komplementophile Gruppe desselben. *C* Komplement. II. Das Antikomplement *Ac* ist an die haptophore Gruppe *h* des Komplements getreten und verhindert so die Vereinigung von Immunkörper und Komplement und dadureh aueh die Hämolyse. III. Der Antiimmunkörper *AIk* ist an die eytophile Gruppe des Immunkörpers getreten und verhindert so die Vereinigung desselben mit dem Blutkörperehen und damit auch die Hämolyse.

1) P. Müller, Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 32.

2) Schattenfroh, Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 31. Die in Betracht kommenden Substanzen des Menschenharns sind nach einer während des Druckes erschienenen Mitteilung Schattenfroh's nicht dialysierbar und durch Alkohol-Aether ausfällbar. Arch. f. Hyg., Bd. 44, Heft 4.

3) Camus et Gley, Compt. rend. de l'Acad. d. scienc., T. 126. janv. 1898.

4) H. Kossel, Berl. klin. Wochenschr., Febr. 1898.

5) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1900, No. 31.

Komplement leicht entscheiden, ob der Immunkörper von den Blutkörpern gebunden worden ist, da dieselben nur unter dieser Bedingung durch das Komplement gelöst werden. Ist dies der Fall, so kann das Antihämolysin nur ein Antikomplement sein, da es auf den Immunkörper nicht eingewirkt hat. Handelt es sich dagegen um einen Antiimmunkörper, so wird die Bindung des Immunkörpers durch denselben verhindert. Die Antikomplemente, die zuerst von Ehrlich und Morgenroth [1]) und von Bordet [2]) nachgewiesen wurden, entstehen auch bei der Immunisierung mit den so reichlich Amboceptoren enthaltenden, specifisch erzeugten Hämolysinen immer in der Ueberzahl. Da die Komplemente Bestandteile der normalen Sera sind, so können die Antikomplemente natürlich auch durch Immunisierung mit Normalserum erhalten werden. Die Antikomplemente sind specifisch, sie heben im allgemeinen nur die Komplementwirkung desjenigen Serums auf, das zu ihrer Bildung Veranlassung gegeben hat. Da die Komplemente verschiedener Tiere aber auch verwandte haptophore Gruppen haben können, so giebt es auch Ausnahmen von dieser Regel. Besonders interessant ist aber die Beobachtung, daß nach der Injektion von fremdartigem Serum manchmal auch solche Antikomplemente entstehen, die gegen die eigenen Komplemente des behandelten Tieres wirksam sind. Ehrlich und Morgenroth [3]) beobachteten diese eigentümliche Erscheinung bei einzelnen Kaninchen nach der Einführung von Ziegen- und Ochsenserum, und auch ich habe dieselbe bei einigen mit Rinderblut behandelten Kaninchen wahrgenommen.

Substanzen, welche die hämolytische Funktion des gleichen Serums hemmen, wurden auch im menschlichen Serum schon beobachtet. E. Neisser und Döring [4]) und Laqueur [5]) untersuchten die Kaninchenblut lösende Fähigkeit des Menschenserums bei Erkrankungen und konstatierten ein ganz besonderes Verhalten des Blutserums bei Urämie. Dasselbe löst im aktiven Zustande Kaninchenblut ebenso auf, wie gewöhnliches Menschenserum, gewinnt aber, sobald es auf 56° erhitzt worden ist, im Gegensatz zum Serum normaler Menschen die Eigenschaft, die Auflösung von Kaninchenblut durch aktives Menschenserum zu verhindern. E. Neisser und Friedemann [6]) fanden diese eigentümliche Hemmungswirkung des

1) Ehrlich, Croon. Lect. R. Soc. London, März 1900.
2) Bordet, Ann. Inst. Pasteur, Mai 1900.
3) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1900, No. 10.
4) E. Neisser u. Döring, Berl. klin. Wochenschr., 1901.
5) Laqueur, Deutsche med. Wochenschr., 1901.
6) E. Neisser u. Friedemann, Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 29.

Serums auch bei einzelnen Fällen von Pneumonie und in einem Falle von septischem Gelenkrheumatismus, und erklären dieselbe auf Grund ihrer Untersuchungen durch eine Modifikation des Amboceptors. Der auf Kaninchenblut passende Amboceptor des menschlichen Blutserums wird im Verlauf der Erkrankung so verändert, daß er beim Erwärmen auf 56° seine Affinität zum Kaninchenblutkörper verliert, während seine komplementophile Gruppe erhalten bleibt. Er lenkt daher das Komplement, mit dem er sich verbindet, von dem normalen Amboceptor und damit auch vom Blutkörperchen ab und wirkt auf diese Weise als Antikomplement. Nach Wechsberg [1]) entstehen solche antikomplementartig wirkende „Amboceptoide" im Verlauf der Zeit auch aus den Amboceptoren baktericider Immunsera.

Antikomplemente entstehen auch dann, wenn das komplementhaltige Serum in inaktiviertem Zustande zur Immunisierung verwandt worden ist [Ehrlich und Morgenroth [2]), P. Müller [3])]. Ehrlich und Morgenroth schließen daraus, daß die Komplemente beim Erwärmen nach Art der Toxine in eine unwirksame Modifikation, „die Komplementoide", übergehen, bei der die haptophore Gruppe wie bei den Toxoiden erhalten bleibt. Diese haptophore Gruppe des Komplementoids, welche zur Bildung des Antikomplements Veranlassung giebt und mit demselben in Verbindung tritt, ist nun nach der Auffassung von Ehrlich und Morgenroth auch die gleiche, welche zum Immunkörper Affinität besitzt. Man sollte daher erwarten, daß die haptophoren Gruppen der Komplementoide sich auch ebenso wie die der Komplemente mit den komplementophilen Gruppen der Immunkörper verbinden und auf diese Weise ein späteres Herantreten der wirksamen Komplemente an die Immunkörper verhindern müssen. Eine derartige Beeinträchtigung der Komplementwirkung durch Komplementoide ist von Ehrlich und Sachs [4]) bei der Auflösung von Meerschweinchenblut durch normales Hundeserum sicher nachgewiesen. Im allgemeinen ist eine solche beim hämolytischen Reagensglasversuch jedoch nicht zu konstatieren. Ehrlich und Morgenroth nehmen daher an, daß die haptophore Gruppe des Komplements bei der Komplementoidbildung ihre Affinität zum Immunkörper in der großen Mehrzahl der Fälle verliert [5]). Außer dieser Erklärung wird man auch die Möglichkeit be-

1) Wechsberg, Wiener klin. Wochenschr., 1902, No. 28.
2) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 10.
3) P. Müller, Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 29, p. 183.
4) Ehrlich u. Sachs, Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 21.
5) Ehrlich u. Morgenroth, l. c.

rücksichtigen müssen, daß die Antikomplemente vielleicht auch auf andere Gruppen der Komplemente wirken können, die zum Immunkörper in keiner direkten Beziehung stehen. Es wäre dann leicht verständlich, daß ein Komplementoid zur Antikomplementbildung führen kann, auch ohne daß es vom Immunkörper mehr gebunden wird. — Antikomplemente konnten auch mit zelligen Elementen erzielt werden, von Wassermann [1]) und von M. Ascoli und Riva [2]) durch Injektion von gewaschenen Leukocyten und von Landsteiner und Donath [3]) auch durch Einführung von Lymphdrüsen, Blut und Milch. Aus dieser Feststellung läßt sich aber, wie Landsteiner und Donath auch schon hervorgehoben haben, noch nicht mit Sicherheit entnehmen, daß in den Leukocyten und Gewebszellen Komplemente vorhanden sind; die Antikomplementbildung könnte ja auch durch andere Substanzen der Zellen ausgelöst sein, die mit den Komplementen gleichartige haptophore Gruppen besitzen.

Außer den Antikomplementen konnten von Bordet [4]), Müller [5]), Ehrlich und Morgenroth [6]) auch solche Antikörper immunisatorisch dargestellt werden, die an dem Immunkörper des Hämolysins angreifen. Ehrlich und Morgenroth benutzten diese Antiimmunkörper dazu, um zu untersuchen, ob die durch eine bestimmte Blutart bei verschiedenartigen Tieren erzeugten Immunkörper gleichartig oder verschieden sind. Sie stellten sich gegen einen mit Ochsenblut bei Kaninchen gewonnenen Immunkörper einen Antiimmunkörper her und prüften dessen Wirkung gegenüber verschiedenen durch Vorbehandlung mit Ochsenblut gewonnenen Immunkörpern, die von verschiedenartigen Tieren, Kaninchen, Ziege, Ratte, Meerschweinchen, Hund, Gans, produziert waren. Die Untersuchung lehrte nun, daß der betreffende Antiimmunkörper nur gegen die Wirkung des zu seiner Darstellung benutzten, vom Kaninchen stammenden Immunkörpers stark schützte, während er auf die Immunkörper des Ratten-, Meerschweinchen- und Hundeserums viel geringer, auf die des Ziegen- und Gänseserums gar nicht wirkte. Die bei den verschiedenen Tierarten erzielten Immunkörper sind demnach in manchen Fällen ganz erheblich, in anderen wenigstens

1) Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37.
2) M. Ascoli u. Riva, Münch. med. Wochenschr., 1901.
3) Landsteiner u. Donath, Wien. klin. Wochenschr., 1901.
4) Bordet, Ann. Inst. Pasteur, 1900.
5) Müller, Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 29, p. 185.
6) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 21 und 22.

teilweise voneinander zu unterscheiden. Da die Antiimmunkörper, wie schon besprochen, die Verbindung der Immunkörper mit den zugehörigen Zellen verhindern, so vermuten Ehrlich und Morgenroth, daß sie in diejenigen Gruppen der Immunkörper eingreifen, welche chemische Affinität zu den Zellen besitzen. Die Verschiedenheit der von den einzelnen Tierarten gelieferten Immunkörper, welche sich durch ihre verschiedene Beziehung zu einem bestimmten Antiimmunkörper zu erkennen giebt, beruht demnach nach dieser Anschauung auf einer Verschiedenheit der auch zu den Zellen in Beziehung stehenden Immunkörpergruppen. Daraus folgt weiter, daß die verschiedenen Immunkörper auch an verschiedenen Gruppen der Zelle angreifen müssen. Die komplementophilen Gruppen der Immunkörper, die von verschiedenartigen Tieren nach der Einführung einer bestimmten fremden Zellart gebildet werden, sind außerdem auch wenigstens teilweise ungleich, da diese Amboceptoren mit den Komplementen verschiedenartiger Sera nicht in gleicher Weise in Verbindung treten und, wie schon erwähnt, die größte Affinität zu dem Komplement eines solchen Tieres besitzen, das der gleichen Art angehört, wie dasjenige, welches den betreffenden Immunkörper produziert hat. — Der mit Hilfe biologischer Methoden geführte Nachweis, daß verschiedene Tierarten einem bestimmten Körper gegenüber verschiedene Antikörper liefern, findet in den Befunden von Pick[1]) seine Bestätigung, der feststellte, daß die von Ziegen und Pferden produzierten Diphtherieantitoxine und Typhusbacillenagglutinine durch ihr Verhalten zu höheren Temperaturen und Fällungsmitteln zu unterscheiden sind. Im Pferdeserum fallen diese Antikörper mit dem Pseudoglobulin, im Ziegenserum mit dem Euglobulin aus.

Nach den Versuchen von Besredka[2]) kommen auch im Blutserum normaler Tiere vielfach Antiimmunkörper vor, und zwar solche, welche die Wirkung der gegen die Blutkörper der gleichen Tierart gerichteten künstlich erzeugten Hämolysine aufheben. Dieser Befund hat nichts Befremdendes, da es leicht verständlich ist, daß im Serum Substanzen vorkommen können, welche den Receptoren der Blutkörper gleichartige oder ähnlich organisierte Gruppen besitzen und infolgedessen ebenso wie die Blutkörperchen mit dem Immunkörper in Verbindung treten. Ein Analogon besitzen wir dafür in der Feststellung Ransom's[3]), daß die Vergiftung der roten Blutkörper

1) Pick, Hofmeister's Beiträge, Bd. 1, 1901.
2) Besredka, Ann. Inst. Pasteur, 1901.
3) F. Ransom, Deutsche med. Wochenschr., 1901.

durch Solanin durch ihren Gehalt an Cholestearin vermittelt wird, und daß andererseits das Blutserum auch wieder durch seinen Cholestearingehalt die Blutkörper vor der Solaninvergiftung schützen kann. Man braucht daher nicht mit Besredka anzunehmen, daß im Tierkörper gegen die eigenen Zellen zur Auflösung dienende Immunkörper und gegen diese wieder Antiimmunkörper produziert werden.

Ebenso wie gegen Hämolysine konnten auch gegen andere Cytotoxine Antikörper immunisatorisch dargestellt werden. So gewannen Metschnikoff [1]) und Weichardt [2]) bei Kaninchen ein Antiserum gegen ein von Meerschweichen stammendes, auf Kaninchenspermatozoen wirkendes Spermotoxin, das neben Antikomplement auch Antiimmunkörper enthielt. Ein solches Antispermotoxin wurde auch von kastrierten Kaninchen gebildet. Diese Thatsache spricht aber nicht gegen die Receptorentheorie, da außer den Spermatozoen auch andere Zellen des Kaninchenorganismus Receptoren für den Immunkörper des Spermotoxins enthalten [3]). R. Pfeiffer und Friedberger [4]) erhielten durch Immunisierung von Kaninchen mit einem inaktivierten Choleravibrionenlysin, das von der Ziege stammte, auch einen Antiimmunkörper [5]). Auch dieser wirkte nur gegen den von der Ziege erzeugten Choleraimmunkörper, nicht aber gegen ein von Kaninchen geliefertes Choleravibrionenlysin. Er zeigte sich aber im stande, auch den gegen Choleravibrionen gerichteten Zwischenkörper des normalen Ziegenserums unwirksam zu machen. — Kraus und Eisenberg konnten dagegen nach der Behandlung von Kaninchen, Ziegen, Hunden mit Diphtherieantitoxin und Typhusagglutinin, gewonnen von Pferden und Ziegen, keine Antisubstanzen nachweisen. Das Ausbleiben der Immunkörperbildung in diesen Fällen ist auf Grundlage der Receptorentheorie auch leicht erklärlich, wenn man annimmt, daß Diphtherieantitoxin und Typhusagglutinin nur zum Diphtheriegift und zu den Typhusbacillen Affinität besitzen, von den Körperzellen der behandelten Versuchstiere aber nicht gebunden werden konnten.

Alle die mit Cytotoxinen und Agglutininen angestellten Versuche wurden so gemacht, daß Veränderungen an intakten Zellen zum Nachweis der Antikörper benutzt wurden. Es giebt aber noch andere Anti-

1) Metschnikoff, Ann. Inst. Pasteur, 1900.
2) Weichardt, Ann. Inst. Pasteur, 1901.
3) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1900, No. 28.
4) R. Pfeiffer u. Friedberger, Berl. klin. Wochenschr., 1902.
5) Kraus u. Eisenberg, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902, Bd. 31.

körper, welche sich bei der Vermischung mit gelösten Substanzen des Organismus zu erkennen geben. Ihre Wirkung besteht darin, daß sie die entsprechenden, zur Vorbehandlung benutzten Stoffe aus der klaren Lösung in Form eines Präcipitates niederschlagen. Man nennt sie daher Präcipitine. Auch diese Reaktion erstreckt sich nicht nur auf die Bakterienfiltrate, sondern besitzt eine ganz allgemeine Verbreitung. Tschistowitsch konstatierte dieselbe, als er Kaninchen mit Aalserum und Pferdeserum vorbehandelte [1]). Bordet beobachtete die gleiche Ausfällungserscheinung, wenn er das Serum von mit Hühnerserum behandelten Kaninchen mit Hühnerserum vermischte [2]). Normales Kaninchenserum trübte das Aalserum, Pferdeserum, Hühnerserum dagegen nicht. Bordet [3]), Fish [4]), Wassermann und Schütze [5]) erzielten durch Injektion von Milch verschiedener Tierarten bei Kaninchen ein Serum, das in der zugehörigen Milchart einen Niederschlag hervorrief. Die Immunsera bewirkten dabei immer nur in der Milchart Ausfällung, die zur Vorbehandlung der Kaninchen verwandt war. Gekochte Milch konnte zur Immunisierung auch benutzt werden (Schütze). Ehrlich und Morgenroth [6]), Wassermann und Schütze [7]), Myers [8]) und Uhlenhuth [9]) sahen nach der Einführung von Hühnereiereiweiß bei Kaninchen die Bildung von hühnereiereiweißfällenden Substanzen. Myers erhielt auch mit krystallisiertem Eiereiweiß und mit Serumglobulin und außerdem noch mit gekochtem Witte'schem Pepton specifisch präcipitierende Antikörper. Pick und Spiro [10]) erzeugten solche auch mit Albumosen.

Die Präcipitine haben infolge ihrer Specificität auch für die gerichtliche Praxis eine große Bedeutung erlangt, da es, wie Uhlenhuth [11]), Wassermann und Schütze [12]) und Stern [13]) unabhängig voneinander

1) Tschistowitsch, Ann. Inst. Pasteur, 1899, p. 413.
2) Bordet, Ann. Inst. Pasteur, 1899, p. 232, und p. 415 bei Tschistowitsch.
3) Bordet, Ann. Inst. Pasteur, 1899, p. 240.
4) Fish, St. Louis Courier of Med., 1900.
5) Wassermann, Deutsche med. Wochenschr., 1900, No. 29, Vereinsbeilage, und Schütze, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901.
6) Ehrlich, Semaine méd., 1899.
7) Wassermann, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. zu Wiesbaden, 1900.
8) Myers, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 1900.
9) Uhlenhuth, Deutsche med. Wochenschr., 1900, No. 46.
10) Pick u. Spiro, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 31, 1900.
11) Uhlenhuth, Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 6 u. 17.
12) Wassermann u. Schütze, Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 7.
13) Stern, Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 9.

feststellten, mit Hilfe derselben gelingt, bei alten, eingetrockneten Blutflecken sicher zu entscheiden, ob dieselben von Menschenblut herrühren oder nicht[1]). Man löst die Blutreste in physiologischer Kochsalzlösung oder auch in verdünnter Sodalösung auf und filtriert die auf diese Weise gewonnene Bluteiweißlösung durch Papierfilter klar. Handelt es sich um Menschenblut, so muß jetzt, wenn das präcipitinhaltige Serum eines mit Menschenblut oder Menschenserum immunisierten Kaninchens zugesetzt wird, ein Niederschlag entstehen, der bei Zufügen von normalem Kaninchenserum ausbleibt. Die Reaktion ist sehr empfindlich. Sie gestattet, Menschenblut noch in sehr starker Verdünnung zu erkennen (1 : 50000 nach Stern) und ist selbst dann anwendbar, wenn das Blut mehrere Monate gefault hat oder im Urin suspendiert ist (Uhlenhuth). Voraussetzung für die Richtigkeit der Diagnose ist es aber, daß das verwandte Immunpräcipitin nicht auch andere Blutarten zur Ausfällung bringt. Nach den Untersuchungen von Uhlenhuth, Wassermann und Schütze, Stern u. A. ist dies auch der Fall. Fast alle anderen Blutlösungen, die mit dem Blute der verschiedensten Säugetiere und Vögel hergestellt wurden, gaben mit dem mit Menschenblut gewonnenen Immunpräcipitin gar keinen Niederschlag. Eine Ausnahme machte nur das Blut verschiedener Affenarten, wie Wassermann und Schütze für den Pavian, Stern für den Kronen- und Javaaffen nachwiesen. Nuttall[2]) ergänzte diese Befunde, indem er feststellte, daß Menschenblut-Präcipitinserum das gelöste Blut von Affen der alten Welt viel stärker ausfällt als dasjenige der südamerikanischen. Vor allem zeigen die verschiedenen Blutarten der anthropomorphen Affen, Schimpanse, Gorilla, Orang-Utang, und des Menschen nach Beobachtungen Grünbaum's[3]) den einzelnen zugehörigen Präcipitinen gegenüber eine weitgehende Gleichartigkeit. Eine ebensolche chemische Verwandtschaft wie zwischen Menschen- und Affenblut konnte mit der specifischen Präcipitinreaktion auch für Huhn und Taube (Bordet), Pferd und Esel, Hund und Fuchs, Ziege, Schaf und Rind (Uhlenhuth) konstatiert werden. Das

1) Die Differenzierung der verschiedenen Blutarten mit Hämolysinen, welche von Deutsch zu diesem Zwecke empfohlen wurde, ist unzureichend, da dazu morphologisch erhaltene rote Blutkörper notwendig sind. Deutsch, Vortrag im Internat. Aerztekongr. zu Paris, 1900. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 1901.

2) Nuttall, British Med. Journ., 1901, Vol. 2, p. 669.

3) Grünbaum, Lancet, Jan. 1902.

specifisch erzeugte Präcipitin verursachte aber auch in diesen Fällen in der Lösung des zugehörigen Blutes eine stärkere Trübung als in derjenigen eines nur ähnlich organisierten, aber doch nicht völlig gleichartigen Blutes der verwandten Tierart. Im übrigen erwies sich die Reaktion der verschiedenen Präcipitine bei den Untersuchungen der genannten Forscher als vollkommen specifisch.

Weitere Beobachtungen von Chirokikh [1]), Linossier und Lemoine [2]), Kister und Wolf [3]), Halban und Landsteiner [4]), Nuttall [5]), Strube [6]) zeigten jedoch, daß die nicht specifische Wirkung der künstlich erzeugten Präcipitine sich noch viel weiter erstreckt, wenn die Immunsera hochwertig sind. Die forensische Bedeutung der biologischen Untersuchungsmethode, welche auch schon von vielen gerichtlich-medizinischen Autoren geprüft und bestätigt wurde, wird dadurch aber nicht beeinträchtigt. Es ist nur notwendig, die Wertigkeit des zur Untersuchung dienenden Immunserums, sowohl für Menschenblut wie auch anderen Blutarten gegenüber zu kennen und die quantitativen Verhältnisse zu berücksichtigen. Die specifische Fällungswirkung erfolgt ja immer schon durch viel geringere Mengen Immunpräcipitin als die nicht specifische bei Verwendung von Blutlösungen nicht verwandter Tiere. Ein besonders großes Material bearbeitete Nuttall zu dem Zwecke, die verwandtschaftlichen Beziehungen der Tiere, speciell der Wirbeltiere, mit Hilfe der Präcipitinreaktion zu erkennen. Er unterscheidet zunächst mehrere scharf voneinander getrennte Gruppen präcipitierender Sera, von denen jede ausschließlich auf Blutsorten einer der großen Tierklassen (Säugetiere, Vögel, Reptilien, Amphibien) einwirkt. Diese großen Gruppen lassen sich dann weiter nach der Stärke der Reaktion in einzelne Unterabteilungen zerlegen, von denen jede nur mit den verschiedenen Blutarten einer Tierordnung, Familie oder Gattung entsprechend reagiert. Ganz ähnliche Beobachtungen machte Uhlenhuth [7]) auch bei der Immunisierung mit dem Eiereiweiß verschiedener Vogelarten. Ein mit Hühnereiereiweiß erzeugtes Präcipitin wirkte nicht nur auf Hühnereiklar, sondern auch sehr stark auf das Eiereiweiß von Perlhühnern, Gänsen und Enten, schwächer auch auf

1) Chirokikh, Wratsch, 1901, No. 29.
2) Linossier u. Lemoine, Semaine méd., 1902, No. 13.
3) Kister u. Wolf, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1902, No. 7.
4) Halban u. Landsteiner, Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 12.
5) Nuttall, Brit. Med. Journ., 1902, Vol. 1, p. 825.
6) Strube, Deutsche med. Wochenschr., 1902, No. 24.
7) Uhlenhuth, Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 17.

Taubeneiklar, und ein mit Gänseeiereiweiß erzieltes Immunserum rief auch im Enteneiklar einen starken und im Eiereiweiß von Huhn, Perlhuhn und Taube einen schwachen Niederschlag hervor. Das Gleiche gilt auch für die Milch. Moro [1]) fand, daß Kuhmilchimmunserum auch Ziegenmilch zur Ausfällung bringt.

Die mit Eiereiweiß gewonnenen Präcipitine gaben auch mit Blutserum der gleichen Tierart eine deutliche, wenn auch schwächere Reaktion. Leclainche und Vallée [2]), Stern [3]), Mertens [4]), Dieudonné [5]), Zülzer [6]), Schütze [7]) stellten fest, daß man specifisches auf gelöstes Menschenblut einwirkendes Immunpräcipitin auch nach der Injektion von eiweißhaltigem Harn, von Pleuraexsudat, Ascites- und Hydrocelenflüssigkeit erhält, und daß umgekehrt ein mit Menschenblut dargestelltes präcipitierendes Serum auch in den anderen eiweißhaltigen Körperflüssigkeiten Niederschläge erzeugt. Die specifischen Präcipitate traten dabei in den Flüssigkeiten, mit welchen die Injektionen vorgenommen waren, am stärksten auf und schwächer in den anderen, immer aber nur in menschlichen, wenn zur Immunisierung der Versuchstiere menschliches Material verwandt worden war. Zu dem gleichen Resultat gelangte Strube [8]) bei der Immunisierung mit Sperma.

Jess [9]) und Uhlenhuth [10]) verwandten die biologische Methode dann auch zum Auseinanderhalten der verschiedenen Fleischarten, namentlich zum Erkennen des Pferdefleisches, nachdem Schütze [11]) auch mit Muskeleiweiß ein specifisches Präcipitin erhalten hatte. Schütze konnte dabei auch mit einem von Blumenthal auf chemische Weise dargestellten Muskeleiweiß ein präcipitierendes Immunserum gewinnen.

Kowarski [12]) versuchte auch die Mehle der verschiedenen Getreidearten durch Präcipitinreaktion zu differenzieren, indem er mit den aus Weizenmehl gewonnenen Albumosen Kaninchen behandelte. Das

1) Moro, Wien. klin. Wochenschr., 1901, p. 1074.
2) Leclainche et Vallée, Semaine méd., 1901, No. 4.
3) Stern, Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 9.
4) Mertens, Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 11.
5) Dieudonné, Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 14.
6) Zülzer, Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 14.
7) Schütze, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 1901.
8) Strube, Deutsche med. Wochenschr., 1902, No. 24.
9) Jess, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1901, No. 42.
10) Uhlenhuth, Deutsch. med. Wochenschr. 1901, No. 45.
11) Schütze, Zeitschr. f. Hyg., 1901, Bd. 38.
12) Kowarski, Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 27.

Serum dieser Tiere gab dann mit klarer Weizenalbumoselösung einen starken Niederschlag, einen schwächeren aber auch mit den Lösungen von Roggen- und Gerstenmehl; Haferalbumose wurde dagegen nicht ausgefällt. Tierischem Eiweiß gegenüber war das mit Weizenmehlalbumose erzeugte Präcipitin völlig wirkungslos, genau ebenso wie ein von Schütze mit Roborat erzieltes [1]).

Entsprechend den Isolysinen und den Isoagglutininen konnten auch Isopräcipitine erhalten werden. Schütze bekam durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Kaninchenserum ein Immunserum, welches mit dem Serum mancher anderen Kaninchen einen Niederschlag gab [2]).

Verschiedene Beobachter haben sich dann mit der Frage beschäftigt, ob die verschiedenen chemisch definierten Eiweißkörper des gleichen Tieres sich durch die Präcipitinreaktion unterscheiden lassen. Leblanc [3]) immunisierte mit Albumin und Pseudoglobulin des Ochsenserums und beobachtete dann die Entstehung von Präcipitinen, die nur auf den entsprechenden Eiweißkörper einwirkten. Nach den Untersuchungen von Obermayer und Pick [4]), Rostoski [5]), Landsteiner und Calvo [6]), Umber [7]) ist eine solche Specificität aber nicht zu konstatieren. Obermayer und Pick benutzten verschiedene Substanzen des Eiklars zu ihren Versuchen, und zwar ein krystallisierbares Albumin, den nicht krystallisierbaren Albuminbestandteil (Conalbumin) und vier verschiedene chemisch charakterisierte Globuline. Umber verwandte auch Eiweißkörper des Eiklars, und zwar sowohl Albumin wie Globulin in krystallinischer Form. Rostoski und Landsteiner und Calvo immunisierten mit verschiedenen Eiweißkörpern des Pferdeserums, die durch fraktionierte Ausfällung nach den gebräuchlichen Methoden abgetrennt wurden. In all diesen Fällen riefen die erzeugten Immunsera nicht nur in den Lösungen der zur Injektion verwandten Substanzen, sondern häufig auch in denen der anderen chemisch differenten Eiweißkörper Fällungen hervor. Konstante quantitative Untersuchungen in der Stärke der Reaktion wurden dabei auch nicht festgestellt. M. Ascoli [1])

1) Schütze, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 1901.
2) Schütze, Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 52.
7) Leblanc, La Cellule I, No. 18, 1901.
3) Obermayer u. E. P. Pick, Wien. klin. Rundschau, 1902, No. 15.
4) Rostoski, Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 18.
5) Landsteiner u. Calvo, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 31. 1902. No. 15.
6) Umber, Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 28.
7) M. Ascoli, Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 34.

konnte jedoch durch elektive Absorption nachweisen, daß die Immunsera, die er durch Vorbehandlung von Kaninchen mit verschiedenen Fraktionen des Pferdeserums erhielt, nicht ganz gleichartig sind. Die präcipitierende Eigenschaft wurde dem Serum durch entsprechenden Zusatz des zugehörigen Eiweißkörpers vollkommen genommen, während sie durch andere Eiweißkörper des Pferdeserums nur teilweise entfernt wurde. Jedes Präcipitinserum enthält demnach nicht nur eine Art von Präcipitin, sondern eine Anzahl von Teilpräcipitinen, welche an verschiedenen Gruppen der präcipitablen Substanzen angreifen. Einige dieser Molekülkomplexe finden sich in allen Fraktionen des Pferdeserums, andere dagegen nur in einzelnen derselben. Ein eigenartiges Verhalten konstatierte Hamburger [1]) bei den Eiweißkörpern der Kuhmilch. Da bei der Filtration der Milch durch Thonzellenfilter nach Schlossmann nur das Albumin durch das Filter geht, so stellte er sich auf diese Weise eine caseïn- und eine albuminhaltige Lösung her und immunisierte mit diesen beiden abgesonderten Eiweißkörpern Kaninchen. Er erhielt dann ein Caseïnpräcipitin, welches auf das Caseïn, nicht aber auf das Albumin der Milch einwirkte, und ebenso ein Albuminpräcipitin, welches das Milchalbumin, aber nicht das Caseïn aus seiner Lösung zur Fällung brachte. Beide mit den verschiedenen Eiweißkörpern der Kuhmilch dargestellten Antisera gaben aber auch mit Rinderserum einen Niederschlag. Die Präcipitine gewähren demnach nicht ohne weiteres die Möglichkeit, die verschiedenen nach den gewöhnlichen chemischen Methoden definierten Eiweißkörper sicher zu erkennen, während sie scharfe Unterscheidungen ähnlicher Stoffe, die verschiedenen Tierarten angehören, gestatten.

Was die chemische Beschaffenheit der durch specifisch erzeugte Präcipitine ausfällbaren Substanzen betrifft, so erhielt Pick [2]) aus 3 Tage alten Typhusagarkulturen durch einfaches Aufschwemmen in physiologischer Kochsalzlösung eine Lösung, welche mit Typhusimmunserum einen Niederschlag gab und die für Eiweiß maßgebenden Reaktionen nicht zeigte. Das Präcipitat bestand trotzdem aus Eiweiß, welches vom Immunserum herstammte, aber ebenso wie das bakterielle Koagulin eine ungemeine Widerstandskraft gegen Verdauungsfermente besaß. Es kommen demnach bei der Präcipitinreaktion auch solche Substanzen in Frage, welche keine Eiweißkörper sind. Ob sie aber nicht doch wenigstens von Eiweißkörpern abzuleiten sind, muß dahin-

1) Hamburger, Wien. klin. Wochenschr., 1901, p. 1202.
2) E. P. Pick, Hofmeister's Beiträge, Bd. 1, 1901 u. Bd. 2, 1902.

gestellt bleiben. Obermayer und Pick [1]) haben auch Untersuchungen über die chemische Natur der fällbaren Substanzen des Eiklars angestellt, aus denen sie entnehmen wollen, daß dieselben keine Eiweißkörper sind, sondern den Eiweißkörpern nur als Beimischung anhaften. Sie fanden, daß die immunisierenden Substanzen des Eiklars, welche im Tierkörper zur Bildung des Präcipitins Veranlassung geben, durch häufiges Umkrystallisieren des Eieralbumins zerstört werden und auch bei der Pepsinverdauung zu Grunde gehen, obgleich noch reichliche Mengen von Albumosen und Peptonen im Verdauungsgemisch nachweisbar sind, wogegen sie bei der Trypsinverdauung erhalten bleiben auch dann, wenn keine Eiweißkörper mehr durch chemische Reaktionen nachgewiesen werden. Das mit Trypsin verdaute Eiklar gab auch dann, wenn es keine Biuretreaktion mehr aufwies, noch mit präcipitinhaltigem Serum den charakteristischen Niederschlag. In gleicher Weise zeigten auch schon Jacoby [2]) und Hausmann [3]), daß die toxischen, agglutinierenden und durch Antiserum präcipitablen Stoffe des Ricins und Abrins bei der Pankreatinverdauung erhalten bleiben, wenn die Eiweißreaktionen schon verloren gegangen sind. Dieses Verhalten beweist aber nur, daß die Molekülkomplexe, welche die Präcipitatbildung vermitteln, nicht die gleichen sind, wie diejenigen, welche die Biuretreaktion oder andere Eiweißreaktionen bedingen. Die ursprüngliche Vereinigung der mit dem Präcipitin in Verbindung tretenden Gruppen mit dem Molekül der nativen Eiweißkörper wird dadurch aber keineswegs ausgeschlossen. Ob eine solche vorhanden ist, darüber kann uns, bis zu einem gewissen Grade wenigstens, die chemische Untersuchung des Präcipitats Aufschluß geben. Es läßt sich nun leicht konstatieren, daß der bei der Präcipitinreaktion gefällte Niederschlag, wenn er nach sorgsamem Auswaschen in verdünnter Natronlauge gelöst wird, die Eiweißreaktionen giebt. Damit ist aber noch nicht gesagt, daß die Gruppe, welche bei der Ausfällung mit dem Präcipitin in Verbindung tritt, ein Bestandteil des niedergeschlagenen Eiweißes ist; das Eiweiß des Präcipitats kann ja auch aus dem präcipitierenden Immunserum herstammen. Leblanc [4]) versuchte, die Abstammung der ausgefällten Eiweißkörper schon klarzulegen, indem er Hämoglobin zur Präcipitinreaktion benutzte. Er kam dabei zu dem Resultat, daß der Niederschlag, welcher in einer Hämoglobinlösung durch das zugehörige

1) Obermayer u. Pick, l. c.
2) Jacoby, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmac., Bd. 46, 1901.
3) Hausmann, Hofmeister's Beiträge, Bd. 2, 1902.
4) Leblanc, l. c.

Präcipitinserum hervorgerufen wird, hauptsächlich aus Serumglobulin besteht, zu gleicher Zeit aber auch etwas Hämoglobin enthält. Die von ihm angewandten Methoden sind jedoch nicht einwandsfrei genug, um dieses Ergebnis völlig sicherzustellen. P. Müller[1]) hat den Niederschlag untersucht, der in der Milch durch ein zugehöriges präcipitierendes Serum gebildet wird, und ist dabei zu dem Resultate gekommen, daß derselbe Caseïn enthält. Der durch das specifisch erzeugte Präcipitin hervorgerufene Niederschlag konnte nämlich durch Kochen in physiologischer Kochsalzlösung wieder gelöst werden, und diese Lösung zeigte dann die Eigenschaften des Caseïns. Der gelöste Niederschlag wurde sowohl durch neu zugesetztes präcipitierendes Serum, wie auch durch Labferment wieder ausgefällt. Bei der Labkoagulation desselben entstand ebenso wie bei der Gerinnung der Milch Molkeneiweiß, und die Fällungsgrenzen bei der Ausfällung mit Ammonsulfat waren beim gelösten Präcipitat auch die gleichen wie beim frischen Caseïn. Das Präcipitat enthielt außerdem auch Präcipitin, welches durch starke Essigsäure in wirksamer Form extrahiert wurde. Ich selbst habe über die Eiweißnatur der präcipitablen Substanzen des Blutes mit O. Cohnheim zusammen auch Versuche angestellt, über welche ich im experimentellen Teil meiner Abhandlung berichte.

Die Präcipitine selbst sind mit Eiweißkörpern des Serums sehr eng verbunden, da das Präcipitat nach den schon erwähnten Untersuchungen Pick's auch dann aus Eiweiß besteht, wenn die präcipitablen Bakterienfiltrate keine Eiweißreaktionen geben. Bei der fraktionierten Ausfällung mit Ammonsulfat nach Hofmeister[2]) finden sie sich wie alle bisher darauf geprüften Antikörper in der Globulinfraktion [Nolf u. A.[3])].

Die Inaktivierung der Präcipitine wie der Immunkörper im allgemeinen hängt, wie Eisenberg betont[4]), aufs engste mit der Denaturierung der Eiweißkörper des Serums zusammen. Getrocknete Serumglobuline agglutinierender oder präcipitierender Sera können $^1/_2$ Stunde auf 100° C erhitzt werden, ohne daß sie denaturiert werden; die specifische Fähigkeit, zu agglutinieren oder zu präcipitieren, bleibt dabei auch erhalten. Stärkeres Erhitzen auf 130—135° C

1) P. Müller, Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 7; Arch. f. Hyg., Bd. 44, 1902.

2) Bei Kauder, Arch. für exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 20, p. 411.

3) Nolf, Ann. Inst. Pasteur, 1899; E. P. Pick, Hofmeister's Beiträge, Bd. 1, 1901.

4) Eisenberg, Centralbl. f. Bakt., I. Abt. Bd. 31, 1902, No. 15.

$^1/_2$ Stunde lang zerstört dagegen die Antikörper und denaturiert zugleich die Eiweißkörper.

Die Präcipitine gehen nach den Untersuchungen von Kraus und v. Pirquet (Cholera- und Typhusserum)[1], Müller (Laktoserum)[2] und Eisenberg (Eiereiweiß und Pferdeserum fällende Sera)[3] bei der Inaktivierung in eine inaktive Form über, die den Toxoiden entspricht. Wurde ein präcipitierendes Serum erhitzt oder demselben Formalin oder konzentrierte Harnstofflösung zugefügt, so verlor es seine Fähigkeit, zu präcipitieren, gewann aber zu gleicher Zeit die Eigenschaft, die Fällung durch aktives Präcipitin zu verhindern, eine Erscheinung, die auch Pick beim erhitzten Cholera- und Typhusimmunserum gefunden hatte. Sie konnten ferner nachweisen, daß die hemmende Substanz aus dem Präcipitin hervorgeht und an der präcipitablen Substanz ansetzt. Das Präcipitin ist durch die Inaktivierung also derart verändert worden, daß es sich mit der präcipitablen Substanz noch verbindet, dieselbe aber nicht mehr auszufällen vermag. Man muß daher an dem Präcipitin eine labilere präcipitierende und eine stabilere haptophore Gruppe unterscheiden. Die eigentümliche Hemmungswirkung bei der Inaktivierung kommt dadurch zu stande, daß die präcipitierende Gruppe zerstört wird, während die haptophore erhalten bleibt und zu gleicher Zeit noch eine Erhöhung ihrer Affinität zur präcipitablen Substanz erfährt. Die haptophore Gruppe des inaktiven Präcipitins besetzt daher die entsprechende Gruppe der präcipitablen Substanz, so daß dieselbe mit dem aktiven Präcipitin nicht wie sonst in Verbindung treten kann.

Mit den Präcipitinen können auch wieder Gegenkörper immunisatorisch erzeugt werden, welche die Fällung der präcipitablen Substanz durch das Präcipitinserum verhindern. Kraus u. Eisenberg[4] und Schütze[5] behandelten Ziegen mit dem Serum von Kaninchen, das Ziegenmilch koagulierte, und erhielten dadurch ein Antilaktoserum. In gutem Einklange mit der Receptorentheorie steht es, daß Kraus

---

1) Kraus u. v. Pirquet, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32, No. 1. Kurze Mitteilung schon in der Diskussion zu Gruber's Vortrag, Wien. klin. Wochenschr., 1901.

2) P. Müller, Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 7; Arch. f. Hyg., 1902, Bd. 44.

3) Eisenberg, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31, 1902, No. 15.

4) Kraus, Wien. klin. Wochenschr., 1902, No. 48, Disk. zu Gruber's Vortrag; Kraus u. Eisenberg, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31, No. 5, 1902.

5) Schütze, Deutsche med. Wochenschr., 1902, No. 1, Vereinsbeilage.

und Eisenberg [1]) beim Hunde keinen Antikörper gegen Ziegenmilchpräcipitin entstehen sahen. Es liegt nahe, die Erklärung für dieses Verhalten darin zu suchen, daß im Organismus des Hundes keine Receptoren für das auf Ziegenmilch einpassende Präcipitin vorhanden sind, während bei der Ziege entsprechende bindende Molekülkomplexe ohne weiteres vorausgesetzt werden müssen, da man mit Milch Immunkörper erzeugen kann, die von Zellen der gleichen Tierart gebunden werden (v. Dungern), und andererseits auch Organzellenimmunsera Milch koagulierende Wirkung ausüben [Fish [2]), Meyer und Aschoff [3])].

B. Neue Versuche mit Präcipitinen zur Frage der Antikörperbildung.

I. Versuchsmethode.

Die Präcipitine sind noch wenig zur Erforschung specieller Probleme der Antikörperlehre benutzt worden und doch eignen sie sich ganz besonders zu solchen Untersuchungen, und zwar in mehrfacher Beziehung. Den Antitoxinen gegenüber besitzen sie den großen Vorzug, schon im Reagensglas mit den zugehörigen Substanzen eine deutliche Reaktion zu geben, die ohne die komplizierende Zuhilfenahme des Tierkörpers genau quantitativ untersucht werden kann, vor den Hämolysinen bieten sie den Vorteil, daß ihre Wirkung sich auf gelöste Stoffe erstreckt, während aufgelöste Blutkörper mit Hilfe der Hämolysine natürlich nicht erkannt werden können. Man kann die präcipitinerzeugenden Substanzen daher auch dann noch durch Zusatz von Präcipitin nachweisen, wenn sie in den Tierkörper eingeführt worden sind und hier im Blute cirkulieren. Zum Zustandekommen der Fällungsreaktion ist außerdem nicht wie bei der Wirkung des globuliciden Immunkörpers noch eine zweite labile Substanz, ein Komplement, notwendig; die Versuchsanordnung wird dadurch auch wesentlich vereinfacht. Endlich ist auch die Antikörpererzeugung selbst eine sehr einfache, da die eingeführten Substanzen keine Giftwirkung auszuüben brauchen.

Ich hielt es daher für angezeigt, genauere Untersuchungen auf diesem Gebiete vorzunehmen. Meine Versuche wurden in den Winter-

1) Kraus u. Eisenberg, l. c.
2) Fish, St. Louis Courier of Med., 1900.
3) Meyer u. Aschoff, Berlin. klin. Wochenschr., 1902, No. 27.

monaten 1901 auf 1902 an der zoologischen Station zu Neapel ausgeführt [1]). Es standen mir dort verschiedene Seetiere zur Verfügung, deren Blutplasma zur Erzeugung von Präcipitin benutzt werden konnte. Maja squinado Latr. zeigte sich in jeder Beziehung ganz besonders geeignet. Es ist dies eine große Krabbe von 20—25 cm Länge, deren Leibeshöhle eine große Menge Blut enthält. Die Blutentnahme kann hier sehr einfach vorgenommen werden, ohne daß man das Tier dabei zu töten braucht. Man schneidet zu diesem Zwecke das Endglied eines Beines mit der Schere durch. Da das Innere der Beine mit der Leibeshöhle in Verbindung steht, so fließt das Blut jetzt aus dem Endglied aus. Ist die zum Versuch notwendige Menge Blut ausgeflossen, so schneidet man auch das folgende Glied des Beines entzwei; es erfolgt dann die sogenannte Autotomie des Beines, die man bei Krebsen nach Verletzung der Extremitäten ja zu sehen gewohnt ist. Das Bein wird durch Muskelzug an einer bestimmten, mit besonderer Vorrichtung dazu versehenen Stelle am zweiten proximalen Gliede abgerissen, wobei die Amputationsöffnung zu gleicher Zeit durch eine Membran verschlossen wird [2]). Das Tier schützt sich durch diese Entäußerung seines Beines vor Verblutung und Infektion der Leibeshöhle. Man kann ihm daher auf diese eigenartige Weise wiederholt ohne Schaden Blut entziehen, so lange, bis es gar keine Beine mehr besitzt. Sobald das Blut den Körper verlassen hat, werden die Blutzellen zusammengeballt und dadurch von dem Plasma abgetrennt. Um die Blutkörper herum sieht man manchmal leichte Gerinnungen auftreten. Das übrige sehr eiweißreiche Plasma bleibt jedoch im Gegensatz zu dem mancher anderen Krebse vollkommen ungeronnen. Dieses Majaplasma benutzte ich zu der Mehrzahl meiner Versuche. Injizierte ich dasselbe Kaninchen in der Menge von 0.25 ccm bis 5 ccm in die Ohrvene, so lieferten diese Tiere, ohne Krankheitserscheinungen gezeigt zu haben, nach einiger Zeit ein Serum, das mit Majaplasma einen Niederschlag gab. Gewöhnliches Kaninchenserum übte dagegen keine Spur von Präcipitinwirkung aus.

---

1) Der Arbeitsplatz an der zoologischen Station wurde mir auch diesmal vom Königlich preußischen Ministerium der geistlichen, Unterrichts- und Medizinal-Angelegenheiten angewiesen. Es sei mir gestattet, meinen ergebensten Dank an dieser Stelle dafür auszusprechen. Ebenso bin ich auch Herrn Geheimen Regierungsrat Professor Dr. Dohrn und den übrigen Herren der zoologischen Station für ihr liebenswürdiges Entgegenkommen zu großem Danke verpflichtet.

2) Diese Membran ist zuerst weiß, wird dann aber nach einiger Zeit braun und schließlich schwarz.

Genau ebenso wie das Majablut verhielt sich auch dasjenige von Dromia vulgaris, einer anderen kurzschwänzigen Krebsart.

Außer diesen beiden Krebsplasmen verwandte ich noch das blaue hämocyaninhaltige Blutplasma von Octopus vulgaris zur Injektion bei Kaninchen. Man erhält das Octopusblut in großer Menge, indem man bei dem befestigten Tier die Aorta frei legt und eine Kanüle in dieselbe einbindet. Das Blut fließt dann, wenn für die normale Atmung des Cephalopoden durch Einleiten von Seewasser in die Atemhöhle gesorgt wird, allmählich aus. Die Blutzellen werden außerhalb des Organismus sehr bald agglutiniert und können durch Absetzenlassen oder Centrifugieren leicht von dem klaren Plasma, das nicht gerinnt, abgetrennt werden. Dieses Cephalopodenblutplasma wurde von den Versuchskaninchen auch gut vertragen, selbst wenn es in der großen Dose von 10 ccm intravenös eingeführt wurde, und verursachte hier, genau wie das Krebsplasma, die Bildung eines zugehörigen Präcipitins, welches dem normalen Kaninchenserum vollkommen fehlte.

Für eine genauere Untersuchung war es aber auch notwendig, den Gehalt an Präcipitin im Serum der vorbehandelten Kaninchen quantitativ zu bestimmen. Ich stellte zu diesem Zweck jeweils eine Reihe von Verdünnungen des Serums mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung her derart, daß immer die nachfolgende Verdünnung die Hälfte des Serumgehaltes der vorhergehenden besaß, und prüfte dann diese Verdünnungen auf ihre Präcipitinwirkung. Es wurde immer ein Tropfen der Serumverdünnung mit einem Tropfen des auf das 50—100-fache mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Blutplasmas gemischt und dann nach etwa 20 Minuten mikroskopisch bei schwacher Vergrößerung festgestellt, ob eine Fällung stattgefunden hatte. Trat eine solche noch bei der ersten Verdünnung in deutlicher Weise ein, so galt das Serum als zweiwertig, präcipitierte noch die 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. Verdünnung, so wurde das Serum als 4-faches, 8-, 16-, 32- 64-, 128-, 256-faches Serum bezeichnet.

Auf die gleiche Weise konnte auch die Menge der im Krebsplasma vorhandenen, bei der Ausfällungsreaktion beteiligten Substanz vergleichsweise gemessen werden. Die Untersuchung ging genau ebenso vor sich, nur daß jetzt das Krebsplasma entsprechend verdünnt und mit einem Ueberschuß von Kaninchenserum versetzt wurde. Da das Plasma noch in sehr schwacher Konzentration die Fällungsreaktion gab, so benutzte ich bei der Vornahme der Verdünnungen schon das auf das 100-fache mit Wasser verdünnte Plasma als Ausgangspunkt. Zur Prüfung verwandte ich immer gleich starkes und

zwar 16-faches Antiserum, da es sich herausstellte, daß der Gehalt an überschüssigem Antikörper in der Lösung für das Auftreten der Fällung nicht gleichgiltig ist. Ist die Menge des Präcipitins eine größere, so erfolgt die Reaktion auch schon bei geringerem Gehalt an Plasma. Die Unterschiede sind keine sehr erheblichen, aber doch immerhin bemerkenswert. So gab ein auf das 100-fache mit Wasser verdünntes Majaplasma bei der Prüfung mit 2—64-fachem Antiserum in der 4.—5. Verdünnung noch deutliche Reaktion.

Die genaue quantitative Untersuchung des Blutplasmas verschiedener Individuen von Maja squinado mit 16-fachem Antiserum ergab nun ganz außerordentliche Unterschiede in der Menge der präcipitablen Substanz. Das stärkste Blutplasma gab noch Reaktion in 3200-facher Verdünnung, während das schwächste erst in 16-fach stärkerer Konzentration gefällt wurde. Die großen individuellen Verschiedenheiten durften natürlich nicht unberücksichtigt bleiben, wenn bestimmte quantitativ vergleichbare Mengen von Majaplasma zur Injektion verwandt wurden. Bei ein und demselben Majaindividuum war die Konzentration des Präcipitat liefernden Körpers dagegen keinen erheblichen Schwankungen unterworfen. Sie zeigte auch dann keine nennenswerte Verringerung, wenn 24 Stunden vorher eine starke Blutentziehung vorgenommen worden war, nahm aber allmählich im Verlauf von Wochen ab, wohl deshalb, weil die Tiere nur ungenügend gefüttert wurden. Der Eiweißgehalt des Majaplasmas schien, soweit ich durch flüchtige Untersuchung feststellen konnte, der Menge der mit Antiserum Niederschlag gebenden Substanz parallel zu gehen.

II. Sind die präcipitablen Substanzen des Maja- und Octopusplasmas Eiweißkörper?

Um festzustellen, ob die präcipitablen Substanzen des Maja- und Octopusplasmas wirklich Eiweißkörper sind, habe ich gemeinschaftlich mit Herrn Privatdocent Dr. O. Cohnheim eine chemische Untersuchung der Präcipitate vorgenommen. Wir prüften zunächst den Niederschlag, der im Majaplasma durch Zusatz von Serum eines mit Majaplasma vorbehandelten Kaninchens hervorgerufen wurde. Das Majaplasma wurde, um jedes Ausfallen von Globulinen zu vermeiden, nicht mit Wasser, sondern mit 2-proz. Kochsalzlösung auf das 100-fache verdünnt und mit einem Ueberschuß von präcipitierendem Immunserum versetzt. Es entstand dann ein starker, flockiger Niederschlag, der durch die Centrifuge leicht von der Flüssigkeit zu trennen war und durch wiederholtes Dekantieren mit 2-proz. Kochsalz-

lösung gewaschen wurde. Derselbe zeigte sich unlöslich in 1-proz. Bikarbonatlösung, dagegen teilweise löslich in ganz schwacher Natronlauge. Die mit verdünnter Natronlauge hergestellte Lösung gab nun die Biuretreaktion mit der für Eiweißkörper charakteristischen violetten Färbung und zeigte auch deutlich MILLON'sche Reaktion. Das Präcipität ist demnach ein Eiweißkörper.

Es mußte nun noch weiter untersucht werden, ob dieser Eiweißkörper mit der präcipitablen Substanz in Verbindung steht; denn das im Niederschlag nachgewiesene Eiweiß konnte ja auch dem Präcipitin des Kaninchenserums angehören. Diese Frage war nur in einem solchen Falle zu lösen, wo das Eiweiß des die Präcipitinreaktion auslösenden fremdartigen Blutplasmas von dem Eiweiß des Kaninchenserums chemisch zu unterscheiden ist. Eine solche Möglichkeit war beim Octopusplasma gegeben, da dasselbe nach FREDERICQ [1]) nur eine einzige Art von Eiweiß, das Hämocyanin, in etwa 9-proz. Lösung enthält, welches durch seinen Gehalt an Kupfer charakterisiert ist. Man konnte demnach mit Hilfe des Kupfernachweises feststellen, ob das im Präcipitat nachgewiesene Eiweiß aus Hämocyanin besteht. Ich habe daher zu diesem Zwecke mehrere Kaninchen mit dem Blutplasma von Octopus vulgaris vorbehandelt und das auf diese Weise gewonnene präcipitierende Immunserum mit etwa 300 ccm des auf das 100-fache mit 2-proz. Kochsalzlösung verdünnten Octopusplasmas gemischt. Es entstand dann ein voluminöser Niederschlag, welcher durch häufiges Dekantieren mit 2-proz. Kochsalzlösung gewaschen wurde, so daß das Waschwasser keine Biuretreaktion mehr gab. Die weitere Verarbeitung des Präcipitats zum Zwecke des Kupfernachweises geschah dann ganz nach den Angaben von K. B. LEHMANN [2]). Dr. COHNHEIM, der die Untersuchung vornahm, verbrannte die Substanz unter Zusatz von Schwefelsäure, verkohlte und veraschte sie vorsichtig und nahm den Rückstand dann mit Salpetersäure auf. Der ungelöst bleibende Rest wurde durch Schmelzen mit Soda und Salpeter auch vollständig verascht und ebenfalls mit Salpetersäure aufgenommen. Nachdem die Lösung durch Ammoniak alkalisch gemacht worden war, dann durch Zusatz von etwas Salzsäure leicht saure Reaktion erhielt, wurde durch Einleiten von Schwefelwasserstoff ausgefällt. Das ausgefallene Sulfid schmolz man von neuem mit Soda und Salpeter und nahm es mit Salpetersäure auf. Diese Lösung zeigte mit Ammoniak nur unsichere

1) FREDERICQ, Arch. d. Zool. expériment., T. 7, 1878.
2) LEHMANN, Arch. f. Hyg., Bd. 24, 1895.

Blaufärbung, sie wurde jedoch nach dem Ansäuern auf Zusatz von Ferrocyankalium deutlich braunrot, was für Kupfer beweisend ist. Daß alle benutzten Reagentien kupferfrei waren, wurde natürlich durch besondere Experimente festgestellt.

Der im Octopusplasma durch specifisch erzeugtes Präcipitin gebildete Niederschlag besteht demnach, wie aus seinem Kupfergehalt hervorgeht, mindestens teilweise aus Hämocyanin, dem Eiweißkörper des Octopusplasmas. Quantitative Untersuchungen über die Menge des ausgefällten Hämocyanins konnten wir aus äußeren Gründen noch nicht anstellen. Schätzungsweise kann man jedoch annehmen, daß der geprüfte Niederschlag etwas weniger als 0,2 mg Kupfer enthielt, da die Blaufärbung mit Ammoniak nach den Angaben von Lehmann bis zu diesem Kupfergehalt noch deutlich ist, während die Braunfärbung mit Ferrocyankalium erst bei einem Gehalt von 0,02 mg Kupfer nicht mehr eintritt. Da das Hämocyanin etwa 0,38 Proz. Cu enthält [Henze[1])], so entspricht einem Kupfergehalt von 0,2 mg $^1/_{19}$ g Hämocyanin, das sich in etwa 0,58 ccm Octopusblut vorfindet. Es dürfte demnach in unserem Falle durch das verwandte Präcipitin ungefähr der sechste Teil des im Octopusblut vorhandenen Hämocyanins niedergeschlagen worden sein.

Das Verhalten der präcipitablen Substanz bei der Dialyse entsprach auch dem der Eiweißkörper. 10 ccm Blutplasma von Maja squinado wurden auf das 5-fache mit Wasser verdünnt und dann im Pergamentschlauch 2 Tage lang gegen strömendes Wasser dialysiert. Der Inhalt des Schlauches, der durch die Dialyse um weitere 100 ccm Wasser vermehrt wurde, zeigte dann bei der Untersuchung mit Präcipitin ganz genau denselben Gehalt an präcipitabler Substanz wie das in gleicher Weise auf das 15-fache mit Wasser verdünnte nicht dialysierte Majaplasma.

III. Inwieweit sind die Eiweißkörper bei den verschiedenen Tierarten specifisch differenziert?

Nachdem es sich herausgestellt hat, daß die präcipitablen Substanzen des Blutplasmas den Eiweißkörpern angehören, bietet die Frage nach ihrer Specificität ein um so größeres Interesse.

Wir haben schon gesehen, daß die Präcipitinwirkung gegenüber den Eiweißkörpern eines Wirbeltieres und ihren Spaltungsprodukten durchaus specifisch ist und sich niemals in ganzer Stärke auf die präcipitablen Substanzen anderer Wirbeltiere erstreckt. Man kann

1) Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 33, 1901.

daher mit Hilfe eines specifisch erzeugten Präcipitins feststellen, welcher Tierart ein Eiweißkörper angehört. Die Specificität ist aber, wie erwähnt, keine absolute. Ein Teil des Präcipitins, das mit dem Eiweiß einer bestimmten Tierart gewonnen ist, greift auch an den Eiweißkörpern fremdartiger Tiere an. Dieser Teil der Präcipitinreaktion, der keine Abhängigkeit von der durch die Art des Tieres gegebenen Differenzierung aufweist, zeigt aber auch wieder eine deutlich ausgesprochene Specificität. Diejenigen Blutarten, welche gemeinschaftlich reagieren, gehören nämlich nicht beliebigen Arten der Wirbeltierreihe an, sondern solchen, die sich auch in morphologischer Beziehung bis zu einem gewissen Grade nahestehen. Man konnte daher daran denken, mit Hilfe immunisatorisch gewonnener Präcipitine auch die Verwandtschaft verschiedener Tierarten in Bezug auf die Natur ihrer Eiweißkörper festzustellen.

Bei den Wirbellosen waren die Verhältnisse in dieser Beziehung noch völlig unbekannt. Ich hielt es daher für angezeigt, dieselben experimentell klarzulegen. Die Klasse der Krebse war für solche Versuche ganz besonders geeignet, da sie eine große Anzahl verschiedenartiger Vertreter besitzt. Ich benutzte daher zu meinen Experimenten vor allem Crustaceen, deren Bestimmung von Herrn Dr. Lo Bianco vorgenommen wurde. Klare Eiweißlösungen ließen sich hier immer mit größter Leichtigkeit gewinnen, man brauchte nur aus der Leibeshöhle etwas Blut zu entnehmen, das bei manchen Arten nicht gerann und daher als Plasma benutzt wurde, bei anderen Arten dagegen nach der Gerinnung als Serum zur Verwendung kam. Als Präcipitin diente bei allen vergleichenden Untersuchungen präcipitierendes Serum von Kaninchen, die mit dem Blutplasma von Maja squinado vorbehandelt waren. Es zeigte sich dann, daß Majapräcipitin auch im Blute anderer Krebsarten einen Niederschlag hervorruft, sobald das Immunserum eine höhere Wertigkeit besitzt. Zum Nachweis der präcipitablen Substanz war es in vielen Fällen aber notwendig, das betreffende Krebseiweiß in schwacher Konzentration dem Antiserum zuzusetzen, da die Präcipitatbildung durch einen Ueberschuß von Krebsblut verhindert werden kann. Ich verwandte bei meinen Versuchen daher immer solche Lösungen, die auf das 100-fache mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung verdünnt waren. Bei der quantitativen Bestimmung der Stärke der Reaktion für die verschiedenen Krebseiweiße wurde jeweils die Wertigkeit des zur vergleichenden Untersuchung dienenden mit Majaplasma gewonnenen Präcipitinserums nach der schon beschriebenen Methode für jede einzelne Krebsart festgestellt. Die Verdünnungsmöglichkeit der ver-

schiedenen Krebsblutsorten konnte natürlich nicht als Maßstab dienen, da die Konzentration der präcipitablen Substanzen im Blute ja schon bei den einzelnen Individuen derselben Art eine sehr verschiedene sein kann und bei verschiedenen Arten daher noch wechselnder sein muß. Als Beispiel führe ich ein hochwertiges Immunserum eines mit dem Blutplasma von Maja squinado vorbehandelten Kaninchens an. Dasselbe zeigte sich für die auf das 100-fache verdünnte Blutlösung von:

Maja squinado	128	-wertig
Maja verrucosa	128	„
Pisa Gibsii	32—64	„
Inachus thoracicus	64	„
Carcinus maenas	64	„
Xanto tuberculatus	32	„
Pinnotheres pisum	32	„
Calappa granulata	32—64	„
Lambrus angulifrons	32—64	„
Dromia vulgaris	16—32	„
Pagurus striatus	16—32	„
Squilla mantis	8	„
Scyllarus arctus	8	„
Octopus vulgaris	0	„
Eledone moschata	0	„
Sipunculus nudus	0	„
Aphrodite aculeata	0	„
Diopatra neapolitana	0	„
zwei Spinnenarten	0	„

Da normales Kaninchenserum in den untersuchten Eiweißlösungen keinen Niederschlag hervorruft, so sind alle diese Präcipitinwirkungen auf das als Reaktionsprodukt gegen Majaplasma entstandene Präcipitin zurückzuführen. Wir sehen daher, daß bei den Eiweißkörpern der verschiedensten Krebsarten ein Teil der Präcipitin bindenden Gruppen gleichartig ist, während die Bluteiweiße bei anderen Tierklassen in Bezug auf ihre Präcipitin erzeugenden Gruppen ganz anders organisiert sein müssen. Bis zu einem gewissen Grade giebt sich auch die Verwandtschaft der einzelnen Krebsarten in der Präcipitinreaktion zu erkennen, indem die Blutlösungen aller kurzschwänzigen Decapoden durch Majapräcipitin viel stärker niedergeschlagen werden, als die der anderen Krebse, welche Maja squinado viel ferner stehen. Eine genaue Uebereinstimmung mit der sonstigen Differenzierung ist im einzelnen jedoch nicht zu erkennen. So wirkt das Majaimmunserum

auf das Blut von Carcinus, Lambrus, Calappa, die von Maja schon recht verschieden sind, ungefähr ebenso ein, wie auf dasjenige der Maja verwandtesten Gattungen Inachus und Pisa. Bei den beiden verschiedenen Majaarten selbst muß man ein vollkommen gleichartiges Plasmaeiweiß annehmen, obgleich dieselben ein recht ungleiches Aussehen darbieten. Die Konzentration der präcipitablen Substanz ist jedoch im Blutplasma der kleinen Maja verrucosa eine erheblich größere als bei der großen Maja squinado.

Bei der Prüfung der Wertigkeit verschiedener Immunsera gegenüber den einzelnen Krebseiweißen zeigte es sich, daß dieselben nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ ungleich sind. So erhielt ich von einem Kaninchen ein Antiserum, das für Dromia 4-wertig war und trotzdem im Gegensatz zu dem beschriebenen Serum auf Pagurus gar nicht einwirkte, und von einem anderen Kaninchen ein solches, das entgegen dem gewöhnlichen Verhalten Carcinusblut schwächer präcipitierte als Dromiablut. Diese Beobachtungen lassen sich ungezwungen nur dadurch erklären, daß jedes Präcipitin nicht eine einheitliche Substanz darstellt, sondern aus einer Reihe von Partialpräcipitinen zusammengesetzt ist, welche im Organismus der verschiedenen Kaninchenindividuen nicht immer alle in gleichmäßiger Weise zur Entwickelung kommen. Jedem einzelnen Partialpräcipitin entspricht eine besondere bindende Gruppe der präcipitablen Substanz, die entweder für die betreffende Krebsart specifisch ist oder aber auch bei einer oder mehreren anderen Krebsarten vorkommen kann. Die Plasmaeiweiße sind demnach als komplexe Körper aufzufassen, welche verschiedene reaktionsfähige Molekülkomplexe besitzen.

IV. Produzieren auch Kaltblüter Präcipitine?

Der Versuch, Antikörper bei Kaltblütern zu erzeugen, ist schon mehrfach gemacht worden. Metschnikoff[1]) fand, daß außer Säugetieren und Vögeln noch der Alligator mississipiensis Tetanus- und Choleraantitoxin produziert, wenn er bei 32—37° gehalten wird. Diese Tiere zeigten sich dabei vollkommen unempfindlich gegen die beiden Gifte und erfuhren nach der Injektion enormer Dosen auch keine Temperatursteigerung. Schildkröten (Cistudo lutaria) waren ebenso refraktär gegenüber dem Tetanusgift, lieferten aber kein Antitoxin, auch bei höherer Temperatur nicht; das Toxin wurde aus dem Blute nur sehr langsam im Verlauf von Monaten entfernt.

1) Metschnikoff, Ann. Inst. Pasteur, 1897.

Ganz ähnlich verhielten sich Karpfen, Frösche und Axolotl bei Zimmertemperatur. Auch bei diesen Tieren kam Antitoxinbildung nicht zur Beobachtung. Das eingeführte Tetanustoxin blieb auch hier monatelang im Blute nachweisbar. Bei einer Temperatur über 30° gingen Frösche und Axolotl dagegen an Tetanus zu Grunde.

Bei Arthropoden (Scorpio occitanus, Larven von Oryctes nasicornis), die bei 32° lebten, beobachtete Metschnikoff [1]) nach der Einführung des Tetanusgiftes auck keine Spur von Antitoxinbildung. Beim Skorpion wurde das Toxin in der Leber abgelagert, bei der Orycteslarve blieb es dagegen monatelang im Blut selbst erhalten.

Mesnil [2]) fütterte Aktinien (Anemonia sulcata) mit geronnenem Hühner- und Schafblut und konstatierte dann, daß in denselben keine specifisch auf das Blut wirkenden Substanzen auftraten.

Ich selbst habe im Jahre 1899 Diphtheriebacillen und Streptokokken viele Wochen lang in mit Kaninchenblut versetzten Nährlösungen wachsen lassen, ohne dadurch eine Steigerung ihrer blutlösenden Wirkung zu erzielen.

Die Fähigkeit, Antikörper zu liefern, scheint demnach durchaus nicht bei allen Organismen vorhanden zu sein, sondern erst bei den höheren Wirbeltieren aufzutreten. Immerhin wird man bei der Verallgemeinerung der Versuchsergebnisse doch vorsichtig sein müssen, solange nicht eine größere Anzahl von Antikörperbildung hervorrufenden Substanzen an Wirbellosen geprüft ist. Es wäre ja denkbar, daß der Antikörper nur deshalb nicht entstanden ist, weil in den untersuchten Fällen keine Receptoren für die zur Immunisierung verwandten Stoffe vorhanden waren. Die Produktion des Antikörpers könnte dann einer Substanz gegenüber unterbleiben und doch durch irgend eine andere hervorgerufen werden.

Ich habe daher noch untersucht, ob nach der Injektion von Majaplasma bei Seetieren ein Präcipitin gebildet wird, und zwar benutzte ich zu den Experimenten Eledone moschata (Octopoden), Aplysia depilans (Gastropoden) und Scyllium canicula (Haifische).

Bei Eledone moschata lassen sich die inneren Organe durch Umstülpung des Sackes ohne Schädigung des Tieres zugänglich machen und ebenso auch wieder in ihre normale Lage zurückbringen: es gelang daher leicht, durch Injektion in eines der sogenannten Kiemenherzen 0,25—0,5 ccm Majaplasma in die Cirkulation zu bringen. Etwa die Hälfte der Tiere ging im Verlauf einer Woche nach der

1) Metschnikoff, Ann. Inst. Pasteur, 1897.
2) Mesnil, Ann. Inst. Pasteur, 1901.

Injektion zu Grunde, die übrigen blieben aber am Leben und zeigten auch keine besonderen Krankheitserscheinungen. Ich entnahm denselben von Zeit zu Zeit mit einer feinen Glaspipette aus irgend einem Blutgefäß etwas Blut und untersuchte dasselbe sowohl auf Majaeiweiß mit Hilfe eines beim Kaninchen gewonnenen Präcipitinserums wie auch auf Präcipitin durch Zusatz von verdünntem Majaplasma. Beide Substanzen mußten ohne weiteres erkennbar sein, da das gewöhnliche Eledoneplasma weder mit Kaninchenserum, noch mit Majapräcipitin, noch auch mit Majaplasma irgend einen Niederschlag giebt. Das Blut der eingespritzten Eledone enthielt, auf diese Weise geprüft, nach 7 Tagen noch Krebsplasma; nach 14 Tagen war in demselben dagegen kein Majaeiweiß mehr zu konstatieren. In keinem Falle kam es jedoch wie beim Kaninchen zur Entstehung eines präcipitierenden Antikörpers.

Bei Aplysia depilans injizierte ich 10 ccm Majaplasma in die Leibeshöhle. Das Krebseiweiß war dann viele Wochen lang in der Leibeshöhlenflüssigkeit dieser Tiere nachweisbar, da dieselbe mit von Kaninchen stammendem Präcipitinserum einen Niederschlag gab, während normale Aplysiaflüssigkeit nicht ausgefällt wurde. Die Bildung von Immunpräcipitin wurde im Aplysiaorganismus nicht beobachtet.

Bei Haifischen hatte ich auch negative Resultate zu verzeichnen. Das Blutplasma oder Blutserum von Scyllium canicula giebt mit Majaplasma schon normalerweise einen schwachen Niederschlag. Eine Steigerung dieser Fähigkeit war nach intravenöser Injektion von Majaplasma jedoch zu keiner Zeit festzustellen, obgleich die Tiere den Eingriff sehr gut vertrugen. Ebenso beobachtete ich auch keine Zunahme der hämolytischen Wirkung des Blutes, als ich Haifische mit Kaninchenblut vorbehandelte.

V. Präcipitinkurven.

Der Gehalt des Blutes eines vorbehandelten Kaninchens an Präcipitin unterliegt nach der Injektion des fremdartigen Plasmas einer ganz bestimmten Gesetzmäßigkeit, welche sich bei den verschiedenen Kaninchenindividuen in ganz ähnlicher Weise ausspricht. Man kann dieselbe am besten dadurch klarlegen, daß man die Wertigkeit des Serums in den verschiedenen Zeitabschnitten nach der Injektion möglichst oft bestimmt und die gefundenen Werte in einer Kurve graphisch darstellt. Ich habe solche Präcipitinkurven, von denen einige hier wiedergegeben sind, in großer Menge hergestellt. Die Abscisse derselben entspricht immer der Zeit, wobei jeder Ab-

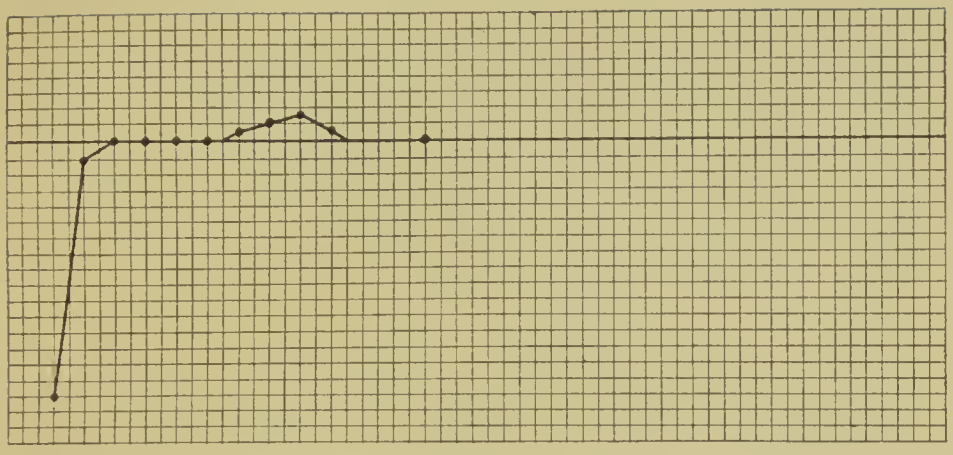
schnitt einen halben Tag bedeutet. Die Höhe der Ordinaten über der Linie drückt den Immunitätswert aus, und zwar entsprechen jedem Teilstrich der Ordinate zwei Wertigkeiten des Serums. Die Senkrechten unter der Linie geben den Gehalt an präcipitabler Substanz wieder, und zwar entspricht jedem Teilstrich diejenige Menge, welche noch in 2-facher Verdünnung mit 16-wertigem Präcipitinserum einen starken Niederschlag giebt.

Bei anderen Antikörpern sind auch schon eingehendere Kenntnisse über den zeitlichen Verlauf im Auftreten und Verschwinden der Antikörper ermittelt worden.

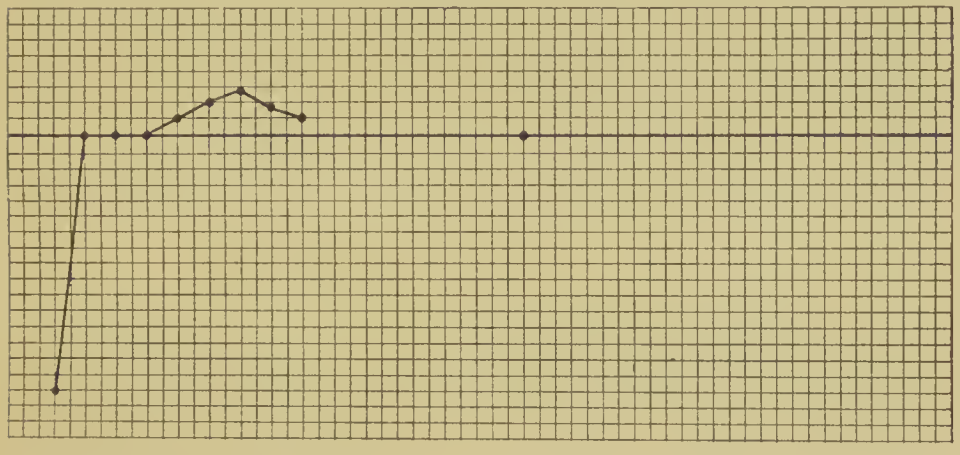
Brieger und Ehrlich [1]) gaben zuerst durch graphische Darstellung ein Bild für die passive Immunität gegen Tetanustoxin. Sie benutzten dabei die in kurzen Intervallen bestimmten Antitoxinwerte der Milch einer mit Tetanusgift immunisierten Ziege. In der Milch der passiv immunen Tiere wird nämlich, wie Ehrlich [2]) zuerst an mit Ricin immunisierten Mäusen gezeigt hat, Antitoxin ausgeschieden, welches die passive Immunität auf die gesäugten Jungen übertragen kann. Die Menge des in der Milch vorhandenen Antitoxins ging dem Antitoxingehalt des Blutes parallel, sie konnte daher als Maßstab für die Höhe der passiven Immunität verwandt werden. Die genannten Autoren konstatierten auf diese Weise, daß die Schwankungen der Antitoxinmenge nach der Einführung des Toxins einen gesetzmäßigen, zeitlich bestimmten Verlauf nehmen. Salomonsen und Madsen [3]) untersuchten die passive Immunität bei mit Diphtheriegift behandelten Pferden und fanden eine weitgehende Gleichartigkeit zwischen der Diphtherie- und Tetanusantitoxinkurve. Wird einem immunisierten Tier Tetanus- oder Diphtheriegift injiziert, so erfolgt zunächst unmittelbar auf die Einspritzung ein starker Abfall des Antitoxingehaltes, der nicht etwa der durch das neu eingeführte Gift neutralisierten Antitoxinmenge entspricht, sondern viel bedeutender ist. Hierauf steigt der Antitoxingehalt wieder an, überschreitet in stetiger Zunahme die Höhe des ursprünglich vorhandenen Antitoxingehaltes und erhebt sich bis zu einer gewissen Grenze. Die Dauer dieses ansteigenden Kurventeiles beträgt bei der Tetanusantitoxinproduktion der Ziege 17—18 Tage, bei den mit Diphtheriegift immunisierten Pferden dagegen 9—12 Tage. Der Kulminationspunkt wird nur ganz kurze Zeit festgehalten, die Antitoxinmenge fällt ziemlich rasch wieder ab bis

1) Brieger u. Ehrlich, Zeitschr. f. Hyg., 1893, Bd. 13.
2) Ehrlich, Zeitschr. f. Hyg., 1892, Bd. 12.
3) Salomonsen u. Madsen, Bull. d. l'Acad. roy. d. Danemark, 1896; Ann. Inst. Pasteur, 1897, 1898, 1899.

Kaninchen A.

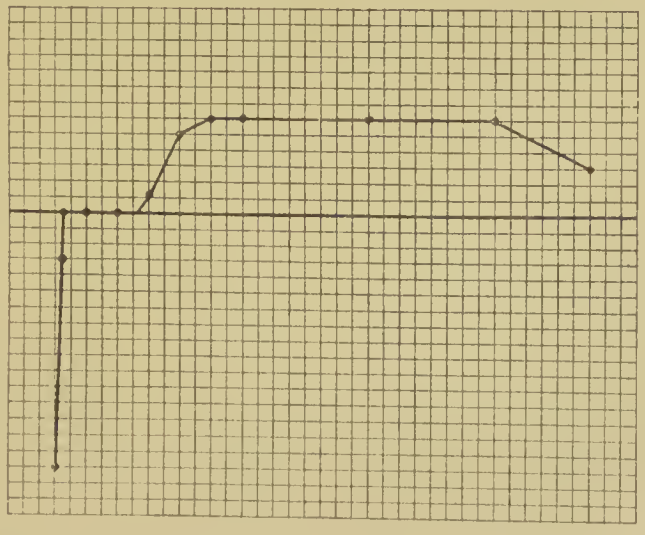


8. I. Injektion 20. I.



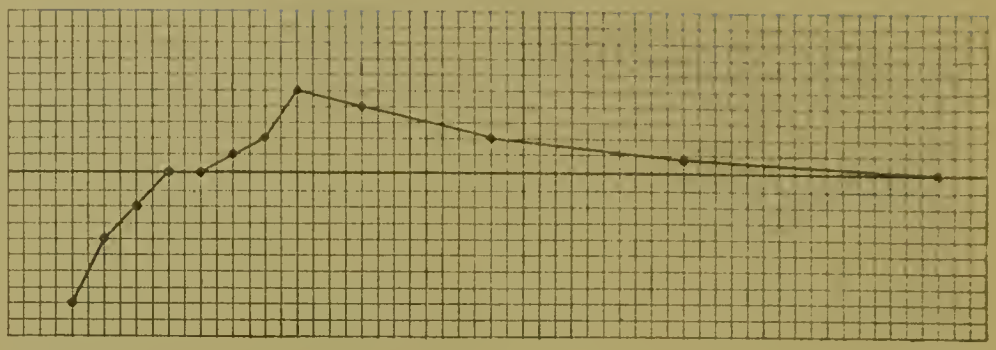
7. II. neue Injektion 22. II.

3 Stunden nach der Injektion



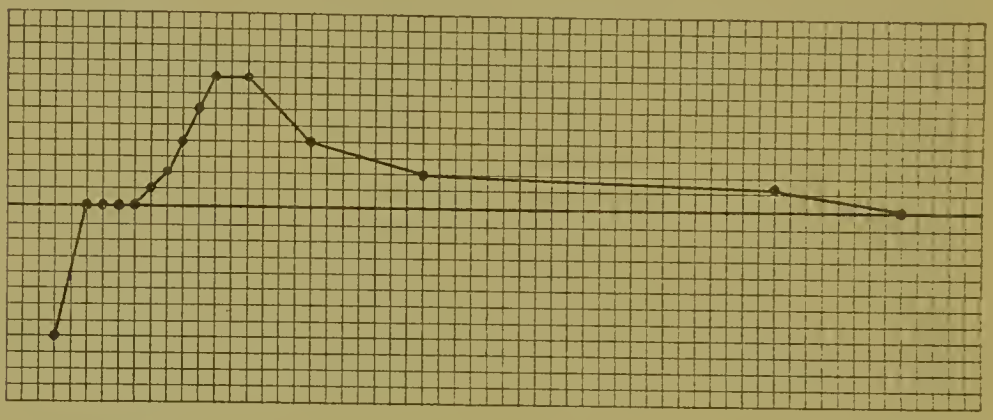
3. III. neue Injektion 20. III.

Kaninchen B.



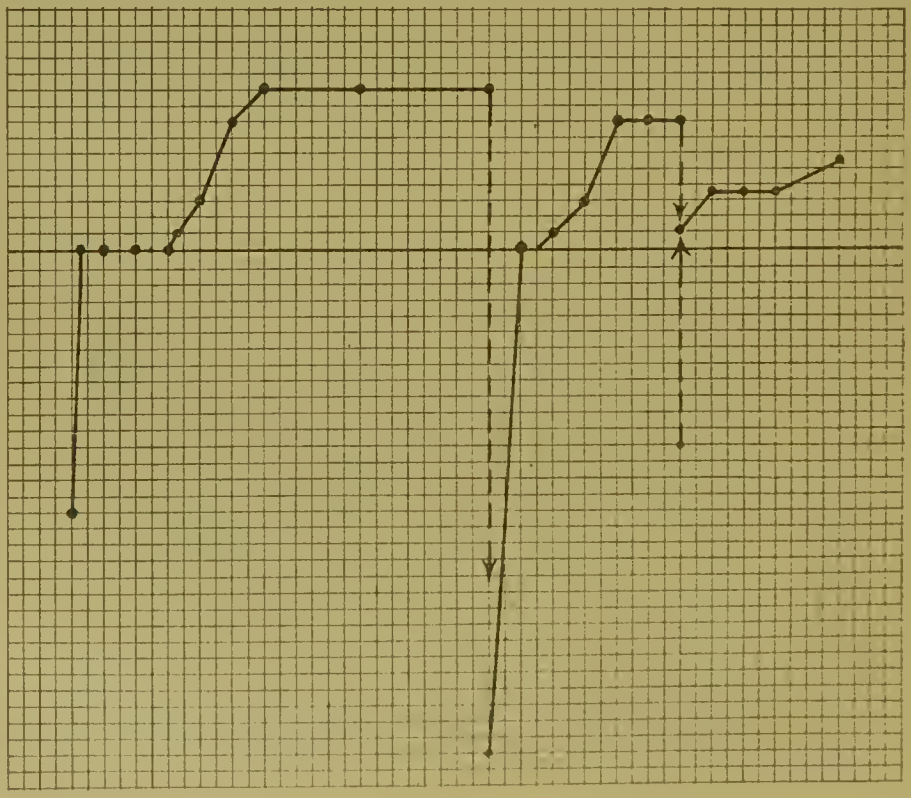
8. I. Injektion

4. II.



7. II. neue Injektion

6. III.

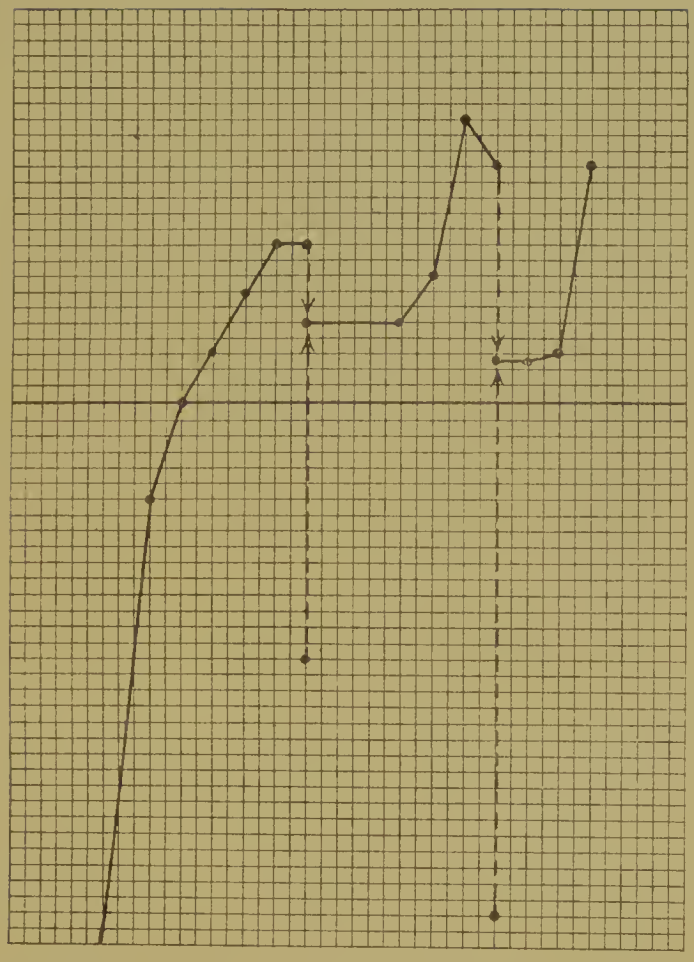


6. III. neue Injektion

1/4 Stunde nach der Injektion von Majaplasma

neue Injektion

Kaninchen C.

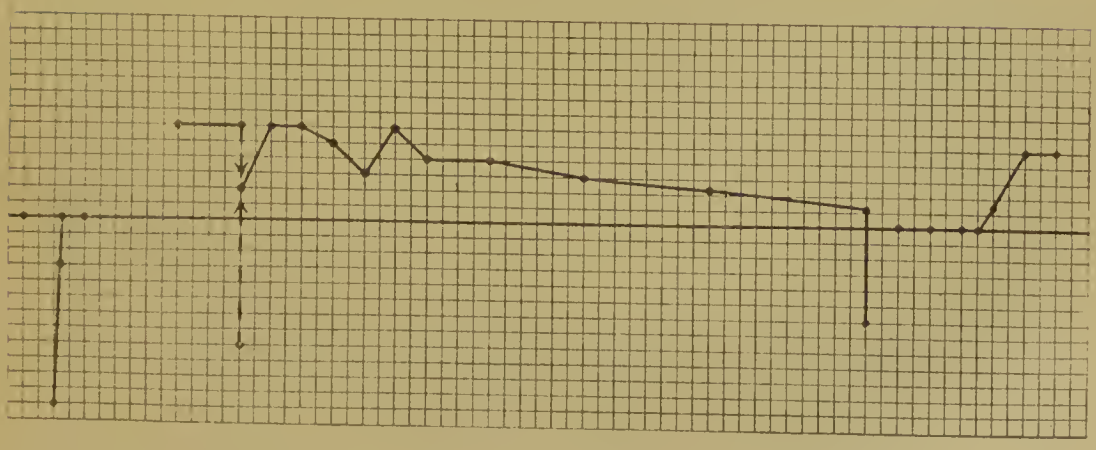


Injektion.
Das Serum giebt nach der Injektion noch in 256facher Verdünnung einen Niederschlag

neue Injektion

neue Injektion

Kaninchen 34.



3 Stunden nach der Injektion

neue Injektion

neue Injektion

neue Injektion

auf eine bestimmte Höhe, welche höher als die ursprüngliche gelegen ist. Es bildet sich hier ein gewisses Antitoxingleichgewicht aus, das längere Zeit auf gleicher Stärke erhalten bleiben kann, bis der Antikörper schließlich ganz aus dem Blute verschwindet.

Ueber den zeitlichen Verlauf der auf die Einführung von Lab bei Ziegen erfolgenden Antikörperbildung machte Morgenroth [1]) quantitative Untersuchungen, indem er den Gehalt der Milch an ausgeschiedenem Antilab als Maßstab benutzte. Die gewonnene Antilabkurve unterscheidet sich in einigen wesentlichen Punkten von denen des Diphtherie- und Tetanusantitoxins. Ein Antikörperabfall im Anschluß an die Labinjektion tritt hier nicht ein. Der Anstieg des Antilabgehaltes erfolgt außerdem viel rascher, er erreicht schon nach 1—3 Tagen den Höhepunkt. Endlich ist die Menge des gebildeten Antikörpers im Verhältnis zu derjenigen der eingeführten Substanz eine viel geringere als bei der Immunisierung mit den beiden bakteriellen Toxinen.

Die hämolytischen Antikörper werden nach einer Latenzperiode von etwa 3 Tagen kritisch ins Blut abgestoßen und erlangen schon nach wenigen Tagen ihre stärkste Konzentration. Bulloch [2]) hat diesen Vorgang genauer geprüft und graphisch dargestellt.

Ebenso erscheint auch das gegen Ricin gerichtete Antitoxin nach den Angaben Ehrlich's plötzlich am 6. Tage nach der Einverleibung des Ricins.

Ueber den Zusammenhang der Antikörperkurve mit der aktiven Immunität sind bisher keine eingehenden Untersuchungen gemacht worden. Knorr [3]) giebt nur an, daß das Vermögen des Pferdeorganismus, schnell und reichlich Antitoxin zu produzieren, durch die Behandlung mit Tetanustoxin steigt. Salomonsen und Madsen [4]) konstatierten dagegen, daß gleiche Diphtheriegiftdosen bei wiederholter Injektion eine immer schwächer werdende Schwankung sowohl nach unten wie nach oben im Antitoxingehalt der Pferde veranlassen.

Unsere Präcipitinkurven sind geeignet, auch diese Verhältnisse etwas klarer zu stellen.

Wir können an denselben ohne weiteres vier verschiedene Phasen unterscheiden, die Latenzperiode, das Ansteigen des Präcipitingehaltes, das Antikörpergleichgewicht und den Antikörperabfall. Die Latenz-

1) Morgenroth, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 1899.
2) Bulloch, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 1901.
3) Knorr, Münch. med. Wochenschr., 1898, No. 11 u. 12.
4) Salomonsen u. Madsen, Ann. Inst. Pasteur. 1899.

periode ist durchaus charakteristisch für jedes Präcipitin. Die Dauer derselben zeigt sich unabhängig von der Menge des zur Injektion verwandten Plasmas. Sie beträgt bei allen noch nicht vorbehandelten Kaninchen, denen Majaplasma intravenös eingeführt worden ist, $4^1/_2$ bis $5^1/_2$ Tage; nachdem 5, $5^1/_2$, 6 Tage nach der Einspritzung vergangen sind, ist zum ersten Mal Präcipitin im Serum dieser Tiere nachzuweisen. Das erste Erscheinen des Präcipitins fiel dabei in den darauf untersuchten Fällen meist auf die Nachtstunden, manchmal entwickelte sich die präcipitierende Eigenschaft des Serums aber auch im Verlauf des Tages.

Die Konzentration des Präcipitins nimmt dann stetig zu und erreicht schon nach ungefähr 2 Tagen ihre höchste Stärke. Der weitere Verlauf der Kurve ist bei den einzelnen Kaninchen verschieden. In manchen Fällen stellt sich schon auf der Höhe des Präcipitingehaltes ein Gleichgewicht her, so daß die maximale Antikörpermenge eine Zeit lang bestehen bleibt; in anderen erfolgt dagegen sehr bald ein Abfall bis zu einem bestimmten Präcipitingehalt, der dann einige Zeit festgehalten wird, bis aufs neue ein Abfall eintritt. Die Abnahme des Präcipitins selbst kommt bei manchen Kaninchen ziemlich plötzlich zu stande, während sie bei anderen mehr allmählich vor sich geht. Wodurch der eigentümliche stufenförmige Abfall des Präcipitingehaltes zu stande kommt, konnte ich nicht feststellen. Ich beobachtete einen solchen übrigens auch bei einem Kaninchen, dem das Präcipitin durch intravenöse Injektion von Serum eines vorbehandelten Kaninchens zugeführt worden war. Im Harn und in der Galle der Kaninchen war kein Präcipitin aufzufinden.

Ein ganz ähnliches Verhalten zeigt die Präcipitinkurve auch bei denjenigen Kaninchen, welchen an Stelle des Plasmas von Maja squinado dasjenige von Dromia vulgaris intravenös eingeführt worden ist; die Latenzperiode beträgt hier in 3 untersuchten Fällen 5 Tage.

Nach der Injektion von Octopusplasma erscheint das zugehörige Präcipitin dagegen schon früher im Kaninchenblut; es ist bei nicht vorbehandelten Kaninchen schon nach 4 Tagen nachweisbar und erreicht nach 6 Tagen seine stärkste Konzentration. Im übrigen nimmt auch diese Präcipitinkurve keinen von den andern abweichenden Verlauf.

Die bis jetzt beschriebenen Untersuchungen lehren uns, daß die Präcipitinproduktion bei normalen Kaninchen nach einer einmaligen intravenösen Injektion von fremdartigem Blutplasma in gesetzmäßiger Weise nach einer ganz bestimmten Latenzzeit kritisch erfolgt. Von ganz besonderem Interesse ist es nun, das Verhalten der normalen,

nicht vorbehandelten Kaninchen mit dem der schon immunisierten zu vergleichen. Wir haben dabei zwei verschiedene Gruppen von Immuntieren zu unterscheiden. Die einen besitzen Antikörper in ihrem Blute. Bei den anderen dagegen ist das Präcipitin vollständig aus dem Blute verschwunden; alle Unterschiede, welche dieselben gegenüber normalen Kaninchen aufweisen, müssen daher auf Veränderungen der Zellen zurückgeführt werden, welche auf die früher erfolgte Injektion hin eingetreten sind.

Wenn man bei maximalem Antikörpergehalt des Serums eine neue Injektion von Majaplasma in die Ohrvene des Kaninchens vornimmt, so erfolgt sofort auf die Einspritzung ein rascher Abfall des Präcipitingehaltes. Untersucht man nach $^1/_2$ Stunde, so findet man, daß der Antikörper entweder in geringerer Menge noch vorhanden oder gänzlich aus dem Kaninchenserum verschwunden ist, je nachdem wie viel Majaplasma eingeführt wurde. Eine weitere Abnahme des Präcipitins tritt in den folgenden Tagen dann nicht mehr ein. Die Verminderung der Antikörpermenge ist demnach auf einfache Absättigung des Präcipitins durch die eingeführte präcipitable Substanz zurückzuführen. Durch das im Blute kreisende Präcipitin wird aber nicht das ganze Majaeiweiß in Beschlag genommen, ein Teil desselben verbindet sich, wie man annehmen muß, mit den Körperzellen, und zwar auch dann, wenn das Serumpräcipitin im Ueberschuß vorhanden ist und nur teilweise durch die Verbindung mit dem hinzukommenden Plasmaeiweiß verbraucht wird. Die neueingespritzte präcipitable Substanz giebt ihre Wirkung auf das Protoplasma der Körperzellen nämlich dadurch zu erkennen, daß sie zu einer erneuten Bildung von Präcipitin Veranlassung giebt, welche die ursprüngliche maximale Höhe des Präcipitingehaltes noch beträchtlich übersteigen kann. Der zeitliche Verlauf dieser Reaktion ist in den einzelnen Fällen merkwürdig verschieden, ohne daß die Ursachen für dieses wechselnde Verhalten erkennbar sind. Die Einzelheiten sind an den Kurven von Kaninchen B, C und 34 sichtbar gemacht.

Alle Beobachtungen ergeben aber das übereinstimmende Resultat, daß der präcipitierende Antikörper nach der intravenösen Einführung des Majaplasmas bei den specifisch vorbehandelten Kaninchen früher erscheint als bei den Normaltieren, welchen dieses Krebseiweiß zum ersten Mal injiziert wird.

Eine solche Abkürzung der Latenzperiode findet sich aber nicht nur bei den Kaninchen, deren Blut Präcipitin enthält, sondern auch bei denjenigen, welche in ihrem Blute gar keinen Antikörper mehr besitzen und von gewöhnlichen Kaninchen daher anscheinend nicht

mehr verschieden sind. Charakteristische Beispiele dafür sind Kaninchen A, wo die Latenzzeit von der Injektion des Majaplasmas bis zum ersten Auftreten des Präcipitins das erste Mal 6 Tage, das zweite Mal 4 Tage und das dritte Mal 3 Tage beträgt, und Kaninchen B, bei dem das Präcipitin der ersten Einspritzung des Majaplasmas nach 5, der zweiten und dritten Injektion aber schon nach 3 Tagen folgte. Der Antikörper erscheint nach den wiederholten Einspritzungen der gleichen Dose aber nicht nur rascher, sondern außerdem auch in vermehrter Menge. Ganz besonders sind die Unterschiede bei Kaninchen A hervortretend, bei welchem das erste Mal nur eine verhältnismäßig geringe, nach der dritten Injektion dagegen eine sehr viel stärkere Präcipitinbildung zu konstatieren ist. Eigentümlich ist es auch, daß die Präcipitinmenge das dritte Mal so besonders lange im Blute erhalten bleibt. Diese Befunde sind sehr bemerkenswert, da sie uns beweisen, daß bei den vorbehandelten Tieren in den Zellen Veränderungen vorhanden sind, welche auch nach dem völligen Verschwinden des produzierten Antikörpers noch bestehen bleiben und eine Neuproduktion des gleichen Antikörpers auf den zugehörigen Reiz hin begünstigen. Es liegt nahe, diese cellulären Besonderheiten der mit Majaplasma behandelten Kaninchen mit den Eigenschaften der aktiv gegenüber Toxinen immunen Tiere in Analogie zu setzen und zur Erkenntnis des noch so dunklen Wesens der aktiven cellulären Immunität zu verwerten. Es mußte daher von besonderem Interesse sein, noch weitere Veränderungen an den Zellen der vorbehandelten Tiere kennen zu lernen.

VI. Ueber die Bindung der präcipitablen Substanz des Majaplasmas durch die Zellen normaler und vorbehandelter Kaninchen.

Mit Hilfe eines vom Kaninchen gelieferten Majapräcipitins ist es möglich, die präcipitable Substanz des Majaplasmas auch dann quantitativ nachzuweisen, wenn dieselbe sich im Blute eines Kaninchens befindet. Man kann daher nach der intravenösen Einführung des Majaplasmas jederzeit feststellen, wieviel Krebseiweiß noch im Blute des Versuchstieres cirkuliert.

Wenn man solche Versuche anstellt, so findet man, daß das injizierte Majaeiweiß im Verlauf einiger Zeit in gesetzmäßiger Weise aus dem Kaninchenblut wieder verschwindet. Es war zunächst zu entscheiden, ob es sich dabei um eine Ausscheidung oder um eine Bindung des fremdartigen präcipitablen Körpers von seiten der Zellen handelt.

Stokvis, Ponfick, Neumeister, Forster, Ott, Friedenthal und Lewandowsky haben schon Untersuchungen über das Schicksal der ins Blut eingeführten fremdartigen nativen Serumeiweiße gemacht.

Stokvis [1]) stellte zuerst fest, daß die Eiweißkörper des Blutserums einer fremden Tierart sich im Organismus anders verhalten als das Eiweiß von Hühnereiern. Die Plasmaeiweiße werden durch die Niere gar nicht ausgeschieden; das Eiereiweiß ruft dagegen Albuminurie hervor. Ponfick [2]) und Neumeister [3]) machten ähnliche Beobachtungen.

Forster [4]) injizierte bei Hunden, welche sich im Stickstoffgleichgewicht befanden, größere Mengen von Hunde- und Pferdeblutserum ohne irgend welche Schädigung der Tiere und konstatierte dann in den folgenden 2 Tagen eine der Serummenge in Bezug auf Stickstoff entsprechende Vermehrung der Harnstoffausscheidung.

Ott [5]) ersetzte bei Hunden $^2/_3$ der gesamten Blutmenge durch Pferdeserum, ohne das Allgemeinbefinden zu schädigen. Albuminurie trat dabei nicht ein. Friedenthal [6]) und Lewandowsky konnten, wenn sie das fremdartige Blutserum auf 58—60° 1 Stunde lang erhitzten, sogar Dosen einspritzen, welche die Blutmenge des Versuchstieres übertrafen. Ein Kaninchen, dem 70 ccm bis zur Opalescenz erwärmtes Kalbsserum in die Cirkulation gebracht wurden, zeigte trotzdem keine Spur von Eiweiß im Harn.

Genau das gleiche Verhalten beobachtete ich auch nach der intravenösen Injektion des Majaplasmas. In den Harn der betreffenden Kaninchen ging keine Spur von Eiweiß oder sonstiger präcipitabler Substanz über, selbst wenn im Blutserum so viel Majaeiweiß vorhanden war, daß dasselbe mit 16-wertigem Präcipitinserum noch in 300-facher Verdünnung einen Niederschlag gab. Auch in der Galle wurde niemals präcipitable Substanz gefunden. Die Versuche sprechen demnach dafür, daß das Krebseiweiß im Organismus selbst zerstört wird, wie dies von Forster ja auch für andere Plasmaeiweiße nachgewiesen wurde, und aus dem Blute durch Zellthätigkeit verschwindet. Das eigentliche Wesen dieser Funktion

---

1) Stokvis, Centralbl. f. med. Wissensch., 1894, S. 596.

2) Ponfick, Virch. Arch., Bd. 62, 1875.

3) R. Neumeister, Sitzungsber. d. Phys.-med. Ges. zu Würzburg. 1889, S. 64; Zeitschr. f. Biol., Bd. 27, 1890.

4) Forster, Zeitschr. f. Biol., 1875.

5) Ott, Virch. Arch., Bd. 93, 1883.

6) Friedenthal u. Lewandowsky, Engelmann's Arch. f. Phys., 1899.

der Zellen ist unbekannt. Mit größter Wahrscheinlichkeit kann man jedoch annehmen, daß der Verbrennung des Eiweißkörpers eine Verbindung desselben mit irgendwelchen Gruppen des Protoplasmas vorausgehen muß. Das Majaeiweiß verschwindet nach dieser Anschauung also deshalb aus dem Blut, weil es durch einzelne Atomkomplexe Affinität zu irgendwelchen Bestandteilen der Zellen besitzt und sich daher mit denselben verbindet. Ist diese Auffassung richtig, so wird man erwarten müssen, daß die präcipitable Substanz in den verschiedenen Zeitabschnitten nach der Injektion nicht gleichmäßig aus dem Blute verschwindet, sondern in der ersten Zeit in größerer Menge aus der Cirkulation entfernt wird als später, wo die Zellen schon mit präcipitabler Substanz besetzt sind und keine freien Receptoren für dieselbe mehr besitzen. Diese Voraussetzung wird durch das Experiment auch thatsächlich bestätigt. Man könnte wohl daran denken, das längere Verweilen des Majaplasmas in der späteren Zeit darauf zurückzuführen, daß schwächere Konzentrationen desselben sich im Blute verhältnismäßig länger halten können. Diese Erklärungsmöglichkeit ist aber nicht zureichend, da die gleiche Erscheinung der verminderten Ausscheidung des Majaeiweißes aus dem Blut auch dann zu konstatieren ist, wenn man einige Zeit nach der Injektion die aus der Cirkulation entfernte Menge durch eine neue Einspritzung ersetzt, wie folgende Versuche zeigen:

Kaninchen D, 1220 g schwer, erhält so viel Majaplasma intravenös eingeführt, daß sein Serum, wenige Minuten nach der Injektion entnommen, in 8-facher Verdünnung einen sehr starken, in 16-facher Verdünnung einen geringen Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum giebt. 3 Stunden später enthält das neu entnommene Blutserum nur noch $^1/_4$ der eingespritzten Menge. Es werden jetzt $^3/_4$ der ursprünglichen Dose von Majaplasma aufs neue ins Blut gebracht; der Gehalt des Serums an präcipitabler Substanz erweist sich dann wenige Minuten nach dieser Injektion als genau ebenso stark wie unmittelbar nach der ersten Einspritzung. Man wartet wieder, wie das erste Mal, 3 Stunden, und entnimmt dem Kaninchen dann wieder Blut zur Untersuchung. Es ist jetzt aber keine nennenswerte Abnahme von Majaplasma zu konstatieren. 3 Stunden später findet sich dagegen wieder nur ungefähr $^1/_4$ der 6 Stunden vorher eingeführten Menge von präcipitabler Majasubstanz.

Kaninchen E, 1350 g schwer, erhält so viel Majaplasma in die Ohrvene eingeführt, daß sein Serum, 5 Minuten nach der Injektion entnommen, noch in 4-facher Verdünnung einen starken Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitin giebt. 1 Stunde später ist keine präcipitable Substanz mehr in seinem Blute nachweisbar. Nach 2 weiteren Stunden wird wieder die gleiche Menge Majaplasma intravenös eingespritzt und 1 Stunde darauf nochmals dieselbe Dose. Man wartet jetzt wieder wie

das erste Mal 1 Stunde und untersucht das Blut des Kaninchens dann aufs neue auf präcipitable Substanz. Das Serum giebt diesmal aber unverdünnt einen deutlichen Niederschlag.

Der Austritt der präcipitablen Substanz des Majaplasmas aus dem Blut des Kaninchens kann demnach nach allem nicht gut anders als durch Verbindung derselben mit den Zellen erklärt werden.

Im Mittelpunkt des Interesses steht nun auch hier die Frage, ob die Bindungsfähigkeit der Zellen sich unter dem Einfluß der Vorbehandlung mit Majaplasma verändert. Ich habe zur Entscheidung derselben bei einer größeren Anzahl von Kaninchen genau die gleiche mit Präcipitinserum titrierte Menge von präcipitablem Majaeiweiß mehrmals nach längeren Pausen intravenös eingeführt und jeweils festgestellt, in welcher Zeit dieselbe aus dem Blute wieder verschwindet. Die erste Einspritzung geschah beim normalen, nicht vorbehandelten Tier, die spätere immer dann, wenn das Präcipitin, dessen Auftreten der vorausgehenden Injektion von Majaplasma folgte, wieder vollkommen aus dem Blute verschwunden war. Die Untersuchung zeigte in eindeutiger Weise, daß die präcipitable Substanz des Majablutes bei den vorbehandelten Kaninchen rascher aus der Cirkulation verschwindet als bei den normalen. Die Unterschiede sind bei den einzelnen Versuchstieren nicht gleich groß, aber immer deutlich nachweisbar. Ganz besonders treten sie bei Kaninchen A und Kaninchen B hervor (siehe die Kurven), bei welchen das Krebseiweiß das erste Mal im Vergleich zu anderen Individuen besonders lange im Blute erhalten blieb. Diese festgestellte Thatsache kann auf zweierlei Weise erklärt werden. Die bei den immunisierten Tieren konstatierte vermehrte Bindungsfähigkeit der Zellen ist entweder auf eine verstärkte Zerstörung des Majaeiweißes zurückzuführen, wodurch die bindenden Molekülkomplexe des Zellplasmas rascher wieder frei werden und dem Blute neue Mengen der eingeführten Substanz entziehen können. Sie kann aber auch dadurch bedingt sein, daß bei der Vorbehandlung neue bindende Gruppen in den Zellen entstehen. Welche von diesen Erklärungsmöglichkeiten die richtige ist, geht aus einer weiteren Versuchsreihe hervor. Dieselbe wurde zu anderem Zwecke angestellt, vermag die beschriebenen Experimente aber auch in dieser Beziehung zu ergänzen.

Es ist eine theoretisch sehr wichtige Frage, ob die Eiweißkörper der verschiedenen Tierarten im Organismus an den gleichen Gruppen gebunden werden, an welchen auch das zugehörige Präcipitin angreift, oder ob sie sich mit den Zellen auch vermittelst solcher

Molekülkomplexe verbinden, welche keine Präcipitinreaktion auslösen. Die ersteren, mit dem zugehörigen Präcipitin in Verbindung tretenden Gruppen sind dadurch charakterisiert, daß sie, wie wir gesehen haben, bei jeder der großen Tierklassen vollkommen eigenartig ausgebildet sind, die letzteren, welche mit der Präcipitinreaktion nichts zu thun haben, könnten dagegen auch bei Eiweißkörpern verschiedener Tierklassen gleichartig organisiert sein. Es gelingt nun mit Hilfe von Tierversuchen, auch in diese Verhältnisse Einblick zu gewinnen. Man kann nämlich experimentell feststellen, ob ein bestimmtes Plasmaeiweiß aus dem Blute ebenso verschwindet, wenn vorher schon anderes Plasmaeiweiß einer fernstehenden Tiergruppe von den Zellen gebunden worden ist, oder ob es unter diesen Bedingungen länger im Blute zurückgehalten wird. Uebt das zuerst eingeführte Eiweiß gar keinen Einfluß auf die Bindung des später ins Blut gebrachten, dem ersteren fremdartigen Plasmaeiweißes aus, so muß man annehmen, daß beide Substanzen unabhängig voneinander durch specifische Gruppen an ganz verschiedenen Molekülkomplexen der Zellen angreifen. Sind die Zellen nach der Verankerung des einen Plasmaeiweißes dagegen nicht mehr befähigt, das anders geartete dem Blute auch noch zu entziehen, so wird man voraussetzen können, daß die Verbindung des Zellplasmas mit dem fremdartigen Eiweißkörper in beiden Fällen auf dieselbe Weise durch Vermittelung der gleichen bindenden Molekülkomplexe zu stande kommt, da es nur so ohne weiteres verständlich ist, warum die Besetzung der Zellen durch die erste Substanz eine Verbindung mit der zweiten unmöglich macht. Bei meinen Versuchen prüfte ich vor allem, ob die Bindung der präcipitablen Substanz des Majablutplasmas durch vorher im Ueberschuß eingeführtes Plasma von Octopus vulgaris verhindert wird. Das Octopusplasma wurde dabei in der Dose von 4—8 ccm den betreffenden Kaninchen in die Ohrvene eingespritzt und hatte keine Krankheitserscheinungen zur Folge. $2^1/_2$ Stunden darauf injizierte ich dann das Majaplasma in genau titrierter Menge ebenfalls direkt ins Blut. Die eingeführte Dose wurde verschieden groß gewählt derart, daß das Kaninchenblut, wenige Minuten nach der Injektion entnommen und als Serum geprüft, in den einzelnen Fällen noch in 8-, 16- oder 32-facher Verdünnung mit 16-wertigem Präcipitinserum einen Niederschlag gab. Die Dosierung war aber immer eine solche, daß bei normalen, nicht mit Octopusplasma vorbehandelten Kaninchen nach einigen Stunden schon eine sehr erhebliche Abnahme des Gehaltes an präcipitabler Substanz des Majaplasmas mit Leichtigkeit zu konstatieren war. Die Bestimmung der Menge des präcipitablen

Krebseiweißes erleidet auch durch die gleichzeitige Anwesenheit von Octopusplasma keine Störung. Die Vereinigung zwischen Majaeiweiß und zugehörigem Präcipitin wird durch Octopusplasma, wie ich mich durch besondere Versuche überzeugen konnte, in keiner Weise beeinflußt. Das Octopuseiweiß selbst reagiert aber durchaus nicht mit 16-wertigem Majapräcipitinserum, da es, wie schon erwähnt, selbst bei Zusatz von 120-fachem Präcipitinserum in Lösung bleibt. Es ist daher auch unter diesen Bedingungen leicht, mit Sicherheit festzustellen, wieviel präcipitables Majaeiweiß noch im Blute cirkuliert. Die Bindungsversuche, welche ich auf die angegebene Weise gemacht habe, sind, kurz beschrieben, folgende.

Kaninchen F, 1750 g schwer, erhält 8 ccm Octopusplasma in die Ohrvene injiziert. $2^1/_2$ Stunden darauf wird Majaplasma ins Blut gebracht, und zwar so viel, daß das Kaninchenserum, wenige Minuten nach der Einspritzung geprüft, mit 16-wertigem Präcipitinserum noch in 32-facher Verdünnung einen Niederschlag giebt. Nach 3 und 6 Stunden ist noch die gleiche Menge von präcipitabler Substanz im Serum zu konstatieren. Es werden jetzt nochmals 6 ccm Octopusplasma intravenös eingeführt. Nach 1 Tage hat das Majaeiweiß im Blute noch nicht nachweisbar abgenommen. 2 Tage nach der Injektion findet sich noch die Hälfte desselben im Serum vor. Nach 3 Tagen ist dasselbe aus dem Blute verschwunden. Nach 6 Tagen erscheint zuerst Majapräcipitin im Kaninchenserum, und zwar ist dasselbe jetzt 4-wertig. Nach 7 Tagen ist das Majapräcipitinserum etwa 20-, nach 8 Tagen 22-wertig. Darauf fällt der Präcipitingehalt wieder ab, so daß 12, 15 und 17 Tage nach der Injektion das Serum nur noch in etwa 12-, 8- und 6-facher Verdünnung mit verdünntem Majaplasma einen Niederschlag giebt.

Kaninchen G, 1550 g schwer, erhält 4 ccm Octopusplasma in die Ohrvene injiziert. $2^1/_2$ Stunden darauf wird Majaplasma ins Blut eingeführt, und zwar so viel, daß das Kaninchenserum, wenige Minuten nach der Einspritzung entnommen, in 16-facher Verdünnung einen sehr starken, in 32-facher Verdünnung einen deutlichen Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum giebt. 3 und 6 Stunden darauf ist noch genau der gleiche Gehalt an präcipitabler Substanz im Kaninchenblut nachzuweisen. Am folgenden Tage besitzt das Blut noch etwa die Hälfte des eingeführten Majaeiweißes. Nach 6 Tagen erscheint zuerst das Majapräcipitin, indem das Serum in 2-facher Verdünnung einen sehr starken, in 4-facher Verdünnung einen deutlichen Niederschlag mit verdünntem Majaplasma giebt. Am folgenden Tage wird es schon 4mal so stark gefunden. 11 und 14 Tage nach der Injektion ist es 8-wertig und 3 Tage später nur noch 4-wertig. Das Octopuspräcipitin, welches neben dem Majapräcipitin auch auftritt, erreicht schon nach 6 Tagen seinen Höhepunkt, das Serum fällt verdünntes Octopusplasma jetzt sehr stark in 8-facher Verdünnung und hält sich dann bis zum 15. Tage nach der Injektion ungefähr auf gleicher Höhe, während es am 17. Tage schon gesunken ist.

Kaninchen H, 1700 g schwer, erhält 8 ccm Octopusplasma in die Ohrvene injiziert. $2^1/_2$ Stunden darauf wird ihm so viel Majaplasma ins Blut gebracht, daß sein Serum, wenige Minuten nach der Injektion entnommen, in 16-facher Verdünnung einen sehr starken und in 32-facher Verdünnung einen geringen Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum giebt. 3 Stunden darauf ist noch die gleiche Menge präcipitabler Substanz im Blut zu konstatieren. Es werden jetzt noch weitere 8 ccm Octopusplasma ins Blut injiziert. Am folgenden Tage besitzt das Kaninchenblut noch etwa $^1/_4$ der eingespritzten präcipitablen Substanz des Majablutplasmas. 6 Tage nach der Injektion tritt zuerst Majapräcipitin auf, das Serum ist 4-wertig. Der Präcipitingehalt hält sich bis zum 10. Tage, wo der Versuch abgebrochen wird, ungefähr auf gleicher Höhe. Octopuspräcipitin erscheint daneben auch, und zwar derart, daß das Kaninchenserum am 5. Tage 6-wertig, am 6. 16-, am 7. und 8. 20-, am 10. und 11. etwas weniger als 16-wertig für verdünntes Octopusplasma gefunden wird.

Kaninchen I, 1600 g schwer, erhält 8 ccm Octopusblutplasma in die Ohrvene injiziert. $2^1/_2$ Stunden darauf wird so viel Majaplasma intravenös eingeführt, daß sein nach wenigen Minuten entnommenes Serum noch in 8-facher Verdünnung mit 16-wertigem Präcipitinserum einen starken Niederschlag giebt. Nach 3 Stunden ist nur eine ganz geringe Abnahme des Gehaltes an Majaeiweiß festzustellen, das Serum giebt jetzt in 8-facher Verdünnung keinen starken, aber doch einen deutlichen Niederschlag. Nach 8 Stunden cirkuliert etwa die Hälfte des eingespritzten Majaeiweißes noch im Kaninchenblut. Die Präcipitinbildung gegenüber Majaplasma ist in diesem Falle sehr gering. Nach 6 und 7 Tagen findet sich eine Andeutung davon. Nach 10 und 11 Tagen findet sich etwas mehr Präcipitin; das Serum ist jetzt 2-wertig. Octopuspräcipitin zeigt sich zuerst nach 4 Tagen. Das Serum ist zu dieser Zeit 2—4-wertig, und nach 9 und 10 Tagen, wo der Versuch abgebrochen wird, 4—8-wertig.

Kaninchen K, 1800 g schwer, erhält genau ebenso 8 ccm Octopusplasma und $2^1/_2$ Stunden darauf auch so viel Majaplasma, daß sein Serum, 5 Minuten nach der Injektion entnommen, noch in 8-facher Verdünnung mit 16-wertigem Präcipitinserum eine starke Fällung giebt. Nach 3 Stunden ist der Niederschlag, welchen das aus dem neu entnommenen Blut abgeschiedene Serum in 8-facher Verdünnung mit demselben Präcipitinserum bildet, nicht viel schwächer. Nach 18 Stunden wird noch beinahe die Hälfte des eingespritzten Majaeiweißes im Kaninchenblute nachgewiesen. Die Präcipitinbildung gegenüber Majaplasma ist auch in diesem Falle eine ganz geringe, nur 7 Tage nach der Injektion ist eine Spur davon zu konstatieren. Für Octopusplasma ist das Serum dagegen nach 4 Tagen schon 4-wertig, nach 5 und 7 8—16-wertig, nach 8 und 10 Tagen, wo der Versuch abgebrochen wird, 4—8-wertig.

Kaninchen L, 1200 g schwer, erhält 4 ccm Octopusplasma und $2^1/_2$ Stunden später so viel Majaplasma in die Ohrvene injiziert, daß sein Serum noch in 8-facher Verdünnung mit 16-wertigem Präcipitin-

serum einen starken Niederschlag bildet. 3 Stunden darauf giebt das neu entnommene Serum in 8-facher Verdünnung auch ein deutliches Präcipitat.

Zum Vergleiche mögen folgende Kaninchen dienen, welchen Majaplasma in gleicher Menge ohne vorhergehende Einspritzung von Octopusplasma ins Blut gebracht wurde.

Kaninchen M, 1330 g schwer, erhält so viel Majaplasma intravenös eingeführt, daß sein Serum, 5—10 Minuten nach der Einspritzung entnommen, noch in 32-facher Verdünnung einen starken Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum giebt. Nach 6 Stunden findet sich noch $^1/_4$ der eingespritzten Menge und nach 24 Stunden gar keine präcipitable Substanz im Serum mehr vor. 5 Tage nach der Injektion tritt zuerst Präcipitin im Blute auf. Das Serum zeigt sich nach 5 Tagen 2—4-wertig, nach 6 4—8-, nach 7 und 8 8-, nach 10, 13, 15, 18 Tagen etwas mehr als 4- und nach 23 Tagen 0-wertig.

Kaninchen N, 1500 g schwer, erhält die gleiche Menge Majaplasma intravenös eingeführt, so daß sein Serum wenige Minuten nach der Injektion noch in 32-facher Verdünnung mit dem 16-wertigen Präcipitinserum einen starken Niederschlag bildet. Nach 3 Stunden giebt neu entnommenes Serum erst in 8-facher Verdünnung ein starkes, in 16-facher ein geringes und in 32-facher Verdünnung gar kein Präcipitat beim Vermischen mit dem Präcipitinserum. Nach 5 Tagen erscheint das Präcipitin im Blut dieses Kaninchens, das Serum ist nicht ganz 2-wertig. Nach 6, 7, 8, 9 Tagen wird ein 8-wertiges Präcipitinserum konstatiert, nach 12 und 14 Tagen fällt das Serum in der Verdünnung 1 : 4 sehr stark, 1 : 8 gering. 3 Tage später ist es nur noch 2-wertig, und weitere 3 Tage darauf findet sich gar kein Präcipitin mehr vor.

Kaninchen O, 1600 g schwer, erhält die gleiche Dose Majaplasma intravenös eingeführt. 5—10 Minuten nach der Injektion entnommen, giebt das Blutserum noch in 32-facher Verdünnung mit dem 16-wertigen Präcipitinserum einen starken Niederschlag. 3 Stunden darauf entnommen, fällt das Serum in gleicher Weise erst bei doppelt so starker Konzentration. Nach 6 Stunden ist nur noch etwas mehr als $^1/_4$ und nach 24 Stunden nur noch ungefähr $^1/_{32}$ des eingespritzten Majaeiweißes im Blutserum zu konstatieren.

Kaninchen D, 1500 g schwer, erhält so viel Majaplasma intravenös eingeführt, daß sein Serum gleich nach der Injektion in 8-facher Verdünnung einen sehr starken, in 16-facher einen geringen Niederschlag mit dem 16-wertigen Präcipitinserum giebt. 3 Stunden später enthält das Blutserum nur noch $^1/_4$ der eingespritzten Menge.

Kaninchen P, 1660 g schwer,
Kaninchen Q, 1250 g schwer,
Kaninchen R, 1400 g schwer,
Kaninchen S, 1600 g schwer, die später noch genauer besprochen werden müssen, erhalten alle so viel Majaplasma in die Ohrvene injiziert, daß ihr Serum sofort nach der Einspritzung noch in

16-facher Verdünnung einen starken Niederschlag mit dem 16-wertigen Präcipitinserum giebt. Nach 3 Stunden ist bei diesen Tieren nur noch $^1/_2$ oder $^1/_3$, und nach 6 Stunden nur noch sehr wenig oder gar nichts von der eingeführten präcipitablen Substanz zu konstatieren.

Kaninchen E, 1350 g schwer, und
Kaninchen T, 1200 g schwer, erhalten so viel Majaplasma in die Ohrvene eingeführt, daß ihr Serum, 5 Minuten nach der Injektion entnommen, noch in 4-facher Verdünnung einen starken Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum bildet. Eine Stunde später giebt das Blutserum keine Präcipitinreaktion mehr.

Es ist aus diesen Versuchen ohne weiteres zu ersehen, daß die Bindung des Majaeiweißes bei normalen Kaninchen auffallenderweise durch das vorher eingeführte Octopusplasma verhindert oder wenigstens auf ein Minimum herabgesetzt wird. Zu genau dem gleichen merkwürdigen Ergebnis führten auch diejenigen Experimente, bei denen an Stelle des Octopusplasmas Hühnereiereiweiß intravenös eingeführt wurde, wie folgende Fälle beweisen.

Kaninchen U, 1780 g schwer, und
Kaninchen V, 1200 g schwer, erhalten je 10 ccm Hühnereiereiweiß in die Ohrvene injiziert; $2^1/_2$ Stunden darauf wird beiden Tieren so viel Blutplasma von Maja squinado in die Cirkulation gebracht, daß ihr Serum wenige Minuten nach der Injektion noch in 16-facher Verdünnung mit dem 16-wertigen Präcipitinserum einen starken Niederschlag giebt. Beide Kaninchen verhalten sich ganz gleich, nach 3 Stunden ist keine nennenswerte Abnahme des Gehaltes ihres Blutes an Majaeiweiß zu konstatieren. Am folgenden Tage erweist sich ihr Blutserum als frei von präcipitabler Substanz des Majaplasmas. 4 Tage nach den ersten Injektionen wird genau derselbe Versuch an den Kaninchen wiederholt, genau mit dem gleichen Ergebnis. 7 Tage nach der ersten Einführung von Majaplasma ist zuerst bei beiden Tieren Majapräcipitin in geringer Menge nachweisbar. Das Serum von Kaninchen U ist zu dieser Zeit und an dem darauf folgenden Tage etwas mehr als 2-wertig, bei Kaninchen V wird ein etwa 4-wertiger Präcipitingehalt festgestellt, der 7 Tage lang, solange der Versuch fortgesetzt wird, auf gleicher Höhe erhalten bleibt.

Man kann aus all diesen Versuchen schließen, daß die verschiedenen fremdartigen Eiweißkörper gleichartige bindende Gruppen besitzen, welche sich mit den Zellen des Kaninchenorganismus verbinden, ohne zur Bildung von zugehörigem, nicht specifischem Präcipitin Veranlassung zu geben.

Noch auffallender war aber die Erscheinung, daß die früher mit Majaplasma vorbehandelten Kaninchen ein von dem der normalen durchaus verschiedenes Verhalten aufwiesen. Diese Tiere zeigten sich auch zu einer Zeit, wo gar kein Majapräcipitin in ihrem Blute

mehr zu konstatieren war, im Gegensatz zu den gewöhnlichen Kaninchen befähigt, das Majaeiweiß trotz der vorhergehenden Bindung des Octopusplasmas oder Hühnereiereiweißes dem Blute zu entziehen. Folgende Versuche geben darüber Auskunft.

Kaninchen W, 1900 g schwer, erhält so viel Majablutplasma in die Ohrvene injiziert, daß sein Serum, 5 Minuten nach der Injektion entnommen, in 16-facher Verdünnung einen sehr starken, in 32-facher Verdünnung einen geringen Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum giebt. Nach 5 Tagen gewinnt das Serum zuerst die Eigenschaft, Majaeiweiß zu präcipitieren; es ist 2-wertig. Nach 6 Tagen zeigt es einen 4—8-wertigen, nach 7 einen 8-wertigen, nach 9 einen 4—8-wertigen Gehalt an Präcipitin. Nach 13 Tagen ist kein Präcipitin mehr im Blute zu konstatieren. 20 Tage nach der ersten Injektion werden demselben Kaninchen (jetzt 2000 g schwer) zunächst 6 ccm Octopusblutplasma in die Ohrvene eingespritzt und $2^1/_2$ Stunden darauf auch Majaplasma ins Blut gebracht, und zwar so viel, daß sein Serum, gleich nach der Einspritzung entnommen, in 16-facher Verdünnung einen sehr starken, in 32-facher Verdünnung einen geringen Niederschlag mit dem Präcipitinserum giebt. Nach 3 Stunden ist nur ungefähr die Hälfte des Majaeiweißes im Blute noch vorhanden; das am folgenden Tage entnommene Serum enthält gar keines mehr. Das Majapräcipitin erscheint nach 4 Tagen 2—4-wertig und ist nach 5 und 7 Tagen 4—8-, nach 13 Tagen 2—4-wertig.

Kaninchen M erhält, nachdem sein Blut 5 Tage frei von Präcipitin befunden ist, 10 ccm Octopusblutplasma und $2^1/_2$ Stunden darauf so viel Majablutplasma in die Ohrvene gespritzt, daß sein sofort entnommenes Blutserum in 16-facher Verdünnung einen starken, in 32-facher Verdünnung einen geringen Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum giebt. 3 Stunden darauf ist nur etwa die Hälfte davon im Serum zu konstatieren. 4 Tage nach der Injektion besitzt das Serum einen 4—8-wertigen Majapräcipitingehalt.

Kaninchen X, 1300 g schwer, erhält am 7. März Majablutplasma in die Ohrvene injiziert und zwar so viel, daß sein Serum sofort nach der Injektion noch in 32-facher Verdünnung einen starken Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum giebt. Am 13. März, also 6 Tage nach der Einspritzung, besitzt das Serum zuerst die Eigenschaft, verdünntes Majaplasma auszufällen. Am 14., 16., 19. März ist 4-wertiger, am 23. März 2-wertiger Präcipitingehalt zu konstatieren. Am 26. März besitzt das Serum kein Präcipitin mehr. Am 28. März werden demselben Kaninchen (1250 g schwer) zunächst 10 ccm Hühnereiereiweiß intravenös eingeführt. $2^1/_2$ Stunden später erfolgt dann eine Einspritzung von Majablutplasma in die Ohrvene. Das sofort nach der Injektion entnommene Blutserum des Tieres giebt noch in 16-facher Verdünnung einen starken, in 32-facher Verdünnung einen geringen Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum. Nach 3 Stunden ist nur etwa $^1/_4$ davon und nach 6 Stunden gar kein Majaeiweiß im Blut zurückgeblieben. Am 1. April, also 4 Tage nach der Injektion tritt

zuerst Majapräcipitin auf. Am 2., 3., 5. April ist das Serum 4-wertig, am 12. April 2—4-wertig.

Kaninchen N, 1600 g schwer, erhält am 29. März 10 ccm Hühnereiereiweiß in die Ohrvene gespritzt, nachdem sein Blut am 25. März kein Majapräcipitin mehr enthielt. $2^1/_2$ Stunden später wird dann noch so viel Majablutplasma in die Cirkulation gebracht, daß das Serum gleich nach der Injektion in 32-facher Verdünnung noch einen starken und in 64-facher Verdünnung noch einen schwachen Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum giebt. 3 Stunden später wird das neu entnommene Blutserum erst in 2—4-fach stärkerer Konzentration ebenso ausgefällt. 2 Tage darauf erfolgt genau der gleiche Versuch mit genau demselben Resultat. Am 2. April, 4 Tage nach der ersten Injektion tritt zuerst Präcipitin im Blute des Kaninchens auf. Am 3. April ist das Serum beinahe 8-, am 5. April beinahe 16-wertig, während es am 12. April nur noch einen Gehalt von 8 Wertigkeiten aufweist.

Kaninchen Y, 1700 g schwer, welches mit Majaplasma vorbehandelt ist aber keinen Antikörper mehr im Blute besitzt, erhält 10 ccm Hühnereiereiweiß in die Ohrvene gespritzt. $2^1/_2$ Stunden später wird so viel Majaplasma intravenös eingeführt, daß sein wenige Minuten nach der Injektion entnommenes Serum noch in 8-facher Verdünnung einen deutlichen Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum giebt. 3 Stunden später ist das Blut frei von Majaeiweiß. Eine Stunde darauf werden dem gleichen Kaninchen noch etwa 20 ccm Majapräcipitin-haltiges Kaninchenserum in die Ohrvene eingespritzt, so daß sein Serum jetzt einen 2—4-wertigen Präcipitingehalt aufweist. An den folgenden Tagen ist die gleiche Menge Präcipitin zu konstatieren. 4 Tage nach der Einspritzung des Majaeiweißes steigt der Präcipitingehalt stark an, das Serum ist beinahe 8-wertig und giebt tags darauf sogar in 32-facher Verdünnung einen deutlichen Niederschlag mit verdünntem Majaplasma.

Diese Versuche veranlassen uns, im Organismus der mit Majaplasma vorbehandelten Tiere specifische, neu entstandene Receptoren anzunehmen, welche nur in bestimmte, dem Majaplasma eigenartige bindende Gruppen einpassen, zu den beiden anderen fremdartigen Eiweißkörpern dagegen keine Affinität besitzen. Man könnte allerdings daran denken, die beobachteten Thatsachen anders zu erklären. Es liegt auch die Möglichkeit vor, daß die specifisch bindenden Gruppen, welche bei den vorbehandelten Tieren nachgewiesen wurden, nicht primär in den Zellen als Receptoren entstanden, sondern erst sekundär durch Aufnahme von Präcipitin des Blutes in dieselben gelangt sind. Freier, mit dem Protoplasma nicht in Verbindung stehender Antikörper könnte das Majaeiweiß dem Blute ja ebenso entziehen, wie ein specifisch bindender Molekülkomplex des Protoplasmas selbst. Diese Erklärungsmöglichkeit erscheint aber sehr unwahrscheinlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die gleichen Immuntiere nach der Einführung des Majaplasmas auch rascher und in größerer Menge

Präcipitin liefern als normale Kaninchen. Würde es sich um eine Absättigung der präcipitablen Substanz durch freies, vom Protoplasma unabhängiges Präcipitin und nicht um eine Bindung derselben durch bindende Gruppen des Zellplasmas handeln, so könnte nicht eine vermehrte celluläre Reaktion die Folge sein. Mit der Annahme, daß bei der Immunisierung im Protoplasma selbst specifische dem Antikörper gleichwertige Receptoren neu gebildet werden, stehen dagegen alle beobachteten Thatsachen in bestem Einklange.

VII. Sind zur Präcipitinbildung vorgebildete, den Präcipitinen entsprechende Receptoren notwendig?

Wie aus den beschriebenen Befunden hervorgeht, können die fremdartigen Eiweißkörper im Kaninchenorganismus durch zweierlei prinzipiell zu unterscheidende Gruppen mit dem Zellplasma in Verbindung treten, einerseits durch solche, welche auch bei den fremdartigsten Tieren gleichartig ausgebildet sind, und andererseits durch eigenartig organisierte specifische Molekülkomplexe. Dementsprechend müssen auch am Protoplasma der Kaninchenzellen specifische und nicht specifische Receptoren für fremdartige Eiweißkörper angenommen werden. Die specifischen bindenden Gruppen sind bei den vorbehandelten Kaninchen nachweisbar, sie entsprechen in Bezug auf ihre Specificität den frei im Blutplasma auftretenden Präcipitinen. Die nicht specifischen Receptoren übernehmen bei normalen, nicht immunisierten Kaninchen fast ausschließlich, vielleicht sogar allein die Verankerung der fremdartigen Eiweißkörper. Ein ihnen entsprechender Antikörper kommt aber trotzdem nicht zur Beobachtung. In beiden Fällen, bei den vorbehandelten Versuchstieren sowohl wie bei den nicht vorbehandelten, entsteht das gleiche specifische Präcipitin. Es erhebt sich daher die theoretisch wichtige Frage, ob die specifische Präcipitinbildung bei nicht vorbehandelten Kaninchen nur durch diejenige geringe, häufig gar nicht nachweisbare Menge von Majaeiweiß ausgelöst wird, welche durch specifische Receptoren gebunden worden ist, oder ob die Verankerung des Majaeiweißes an seinen nicht specifischen Gruppen, denen keine Antikörper entsprechen, doch zur specifischen Präcipitinbildung führen kann. Die Verbindung einer nicht specifischen Gruppe des Majaeiweißes mit dem Zellplasma als solche kann selbstverständlich nicht zur Bildung eines Antikörpers Veranlassung geben, der in eine andere specifische Gruppe des fremdartigen Eiweißkörpers eingreift. Es wäre aber doch denkbar, daß die an einem nicht specifischen Molekül-

komplex gebundene Substanz des Majaplasmas durch ihre specifischen Gruppen derart auf das Protoplasma einwirkte, daß zugehörige specifische Receptoren entstehen.

Ob die Vereinigung des Majaeiweißes mit den Zellen an nicht specifischen Gruppen Präcipitinbildung bedingt, läßt sich experimentell dadurch entscheiden, daß man dieselbe bei den Versuchstieren durch vorhergehende Injektion eines ganz anders gearteten Eiweißkörpers ausschaltet und zusieht, wie die Antikörperbildung sich in diesen Fällen gestaltet. Eine zeitweise Verhinderung der nicht specifischen Bindung liegt schon bei den beschriebenen Versuchen vor. Man kann aus denselben entnehmen, daß die Präcipitinbildung durch die Unterdrückung der Bindung des Majaeiweißes an nicht specifische Receptoren bei nicht vorbehandelten Kaninchen jedenfalls nicht unterstützt wird. Dieselbe ist bei den Kaninchen, welchen nach der vorhergehenden Einführung von Octopusplasma oder Hühnereiereiweiß Majablutplasma in nicht sehr großer Menge ins Blut gebracht wurde, eine recht unbedeutende, stärker jedoch, wenn größere Mengen von Majaeiweiß injiziert und von den Zellen gebunden worden sind. Diese Beobachtungen sprechen nicht für die Anschauung, daß für die Antikörperbildung vorgebildete specifische Receptoren durchaus notwendig sind. Man sollte sonst nach der Ausschaltung der nicht specifischen bindenden Gruppen in allen Fällen eine starke Besetzung der specifischen Receptoren erwarten, die zu einer erheblichen Präcipitinproduktion führen müßte. Die verhältnismäßig geringe Bildung von Majapräcipitin bei denjenigen Normaltieren, deren nicht specifische Receptoren vor der Injektion des Majaeiweißes durch ein anderes fremdartiges Eiweiß besetzt worden sind, ist um so beachtenswerter, als die Präcipitinproduktion der mit Majaplasma vorbehandelten Kaninchen, bei welchen specifische Receptoren nachweisbar sind, unter gleichen Bedingungen keine Schädigung erleidet. Eine ganz sichere Entscheidung wird durch diese Befunde freilich nicht herbeigeführt.

Zu einem einwandsfreieren Resultate kann man dadurch kommen, daß man die Präcipitinbildung bei nicht vorbehandelten Kaninchen unter solchen Bedingungen beobachtet wo die Bindung des Majaeiweißes an nicht specifische Receptoren vollkommen und dauernd ausgeschlossen ist. Ich verwandte zu diesem Zweck folgende Versuchsanordnung. Den betreffenden Kaninchen wurde Octopusplasma in der Menge von 4—8 ccm intravenös injiziert und $2^1/_2$ Stunden später so viel Majaplasma in das Blut eingeführt, daß eine Bildung von Majapräcipitin bei gewöhnlichem Verlauf nachfolgen mußte. 3 oder

6 Stunden nach dieser Injektion spritzte ich denselben Kaninchen dann noch von anderen Kaninchen stammendes Majapräcipitin-haltiges Serum in die Ohrvene, nachdem ich mich überzeugt hatte, daß die eingeführte Menge von präcipitabler Majasubstanz nicht nennenswert abgenommen hatte. Ich wollte dadurch alle präcipitable Substanz, die im Verlauf von 3 oder 6 Stunden nicht von vorgebildeten specifischen Receptoren der Zellen gebunden war, wieder absättigen und auf diese Weise jede Bindung des Majaeiweißes an nicht specifische Gruppen unmöglich machen. Das nachfolgende Erscheinen oder Ausbleiben der Präcipitinproduktion sollte dann entscheiden, ob die Bildung des specifischen Antikörpers auch bei nicht vorbehandelten Kaninchen von vorgebildeten specifischen Receptoren ausgeht oder ob dieselbe bei diesen Tieren durch nicht specifische bindende Gruppen vermittelt wird. Diese Versuche scheiterten jedoch daran, daß die betreffenden Kaninchen, die nach der Injektion des Octopus- und Majaplasmas gar keine Krankheitserscheinungen gezeigt hatten, im selben Moment verendeten, als ihnen das Kaninchenserum in die Cirkulation gebracht wurde. Ich verlor auf diese Weise 4 Kaninchen nach der Einspritzung von 10 ccm Kaninchenserum, das bei gewöhnlichen Kaninchen vollkommen unschädlich war. Das Kaninchenserum übte die gleiche toxische Wirkung bei mit Octopusplasma vorbehandelten Kaninchen auch nach einer $^1/_2$-stündigen Erwärmung auf 60° aus. Es handelt sich hier um eine sehr eigentümliche Kombinationswirkung von für sich allein unwirksamen Substanzen, welche erst durch weitere Versuche aufgeklärt werden kann.

Die Kaninchen, welchen vor der intravenösen Injektion des Kaninchenserums an Stelle des Octopusplasmas 10 ccm Hühnereiweiß in die Cirkulation eingeführt wurden, zeigten dagegen keine Vergiftungssymptome und blieben am Leben. Die Versuchsanordnung mußte daher dementsprechend verändert werden. Da ich aber nicht mehr genügend wirksames Majapräcipitin-haltiges Kaninchenserum besaß, konnte ich leider nur noch ein solches Experiment ausführen.

Kaninchen Z, 1350 g schwer, erhielt zunächst 10 ccm Hühnereiweiß in die Ohrvene injiziert; $2^1/_2$ Stunden darauf brachte ich auch Majaplasma in die Cirkulation, und zwar so viel, daß das Kaninchenserum sofort nach der Einspritzung in 2-facher Verdünnung einen sehr starken, in 4-facher Verdünnung einen deutlichen Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum gab. 3 Stunden später wurde wieder Blut entnommen und das Serum auf präcipitable Substanz geprüft. Dasselbe gab jetzt in 2-facher Verdünnung ein geringes und in 4-facher Verdünnung ein ganz geringes Präcipitat mit Immunserum. Darauf injizierte ich demselben Tier 20 ccm präcipitinhaltiges Kaninchenserum ins Blut; die

vorher eingeführte präcipitable Substanz desselben wurde dadurch gerade abgesättigt, ohne daß ein Ueberschuß von Majapräcipitin im Blute nachweisbar war. Das Kaninchen zeigte keine Krankheitserscheinungen. 4, 5, 6 und 7 Tage nach der Injektion des Majaplasmas war kein Majapräcipitin im Serum nachweisbar.

Die von den vorgebildeten specifischen Receptoren gebundene Menge des Majaeiweißes war demnach nicht genügend, um Antikörperbildung auszulösen. Im Gegensatz dazu lieferte das schon angeführte Kaninchen Y, welches mit Majaplasma specifisch vorbehandelt war und daher specifische Receptoren in großer Menge besaß, unter gleichen Bedingungen sehr viel Präcipitin. Das Ausbleiben der Antikörperbildung bei Kaninchen Z spricht demnach auch gegen die Anschauung, welche die gesamte Präcipitinproduktion bei normalen Kaninchen auf eine primäre specifische Bindung des Majaeiweißes an entsprechende vorgebildete specifische Receptoren zurückführt. Eine absolute Beweiskraft möchte ich diesem Versuche jedoch nicht zuschreiben, da die eingeführte Menge von Majaplasma in diesem Falle eine verhältnismäßig geringe war. Eine ganz sichere Entscheidung der gestellten Frage werden erst weitere entsprechende Versuche bringen können.

VIII. Antikörperbildung und Ernährung.

Um den Vorgang der Antitoxinbildung verständlich zu machen, hat Ehrlich versucht, denselben mit der Ernährung der Zellen in Zusammenhang zu bringen. Nach seiner Annahme, die er schon in seiner Abhandlung „Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus“ [1]) begründete, besitzen die Zellen außer ihrem eigentlichen lebenden Bestandteil, der sogenannten Centralgruppe des Protoplasmas, noch andere Bestandteile, die er als Seitenketten bezeichnet. Der Name entstammt dem Vergleiche mit dem Benzolring, an welchen sich auch weitere Atomgruppen als Seitenketten anfügen, die modifiziert werden können, ohne daß der innere Ring dadurch verändert wird. Die Seitenketten, welche das so komplizierte Protoplasma in großer Mannigfaltigkeit enthält, sind für die specifische Funktion der Zelle von untergeordnetem Wert, für das Leben derselben aber doch nicht entbehrlich. Sie dienen als Receptoren dazu, die Nahrungsstoffe an das Protoplasma zu verankern, und leiten damit die Assimilation oder Verbrennung derselben ein.

Solche den Nahrungsstoffen nahestehenden Substanzen sind nach Ehrlich's Anschauung auch die Toxine, abgesehen von ihrer toxo-

1) Ehrlich, Berlin 1885.

phoren Gruppe, während alle anderen chemischen Körper, die im Organismus keine Antikörper hervorrufen, auf die Zelle nur durch feste Lösung oder lockere Salzbildung Einfluß gewinnen sollen.

Es war ein glücklicher Gedanke Ehrlich's, die Antikörperbildung veranlassenden Toxine mit den assimilierbaren Stoffen in Verbindung zu bringen. Diese Anschauung hat in der neuesten Zeit eine vielfache Bestätigung gefunden, da man jetzt, wie schon erwähnt, gegen eine außerordentlich große Zahl der verschiedensten ungiftigen Substanzen Antikörper erzeugt hat, welche alle das gemeinsam haben, Bestandteile des Protoplasmas zu sein oder wenigstens von demselben abzustammen. Die im Organismus der Säugetiere nach der Einführung fremdartiger Eiweißstoffe gebildeten Präcipitine stellen ja geradezu Antikörper gegen eigentliche Nahrungsstoffe dar. Es besteht andererseits aber doch auch gerade in Bezug auf Antikörperbildung ein prinzipieller Gegensatz zwischen den Nahrungsstoffen und den die Antikörperproduktion veranlassenden specifischen Substanzen. Es ist noch niemals nachgewiesen worden, daß durch die gewöhnliche Ernährung mit Eiweißen, Fetten und Kohlehydraten im Organismus neue Substanzen auftreten, die mit den betreffenden Nahrungsstoffen in Beziehung stehen. Höchstens könnte man noch den stärkeren Gehalt des pankreatischen Saftes an Laktase nach Darreichung von Milchzucker, den Weinland [1]) bei Hunden beobachtet hat, als Antikörperbildung auffassen. Eigentliche, im Blute cirkulierende Antikörper treten nach der Resorption von Nahrungsstoffen aus dem Magen und Darm jedenfalls nur ganz ausnahmsweise auf. Nach dem Genuß von rohen Eiern ist eine solche Möglichkeit gegeben, da M. Ascoli [2]) mit Hilfe der specifischen Präcipitinreaktion im Blutserum von Menschen, welche 4 rohe Hühnereier gegessen hatten, Eiereiweiß konstatierte. Im allgemeinen gehen die specifischen Gruppen der fremdartigen Eiweißkörper dagegen bei der normalen Ernährung, wohl schon durch die Pepsinverdauung, zu Grunde. Mit Majaplasma habe ich bei Kaninchen entsprechende Versuche angestellt. Einigen dieser Tiere wurden 20—40 ccm verdünntes Majaplasma (1 : 3 Wasser) durch die Sonde in den Magen gebracht. Es konnte darauf keine präcipitable Majasubstanz im Blute nachgewiesen und auch keine nachfolgende Präcipitinbildung konstatiert werden. Zu dem gleichen negativen Ergebnis kam Hamburger [3]), als er Kaninchen mit Kuhmilch fütterte; das Serum ge-

1) Weinland, Zeitschr. f. Biol., Bd. 40, 1900.
2) M. Ascoli, Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 10.
3) Hamburger, Wiener klin. Wochenschr., 1901.

wann nicht die Eigenschaft, Kuhmilch zu präcipitieren. Mit Kuhmilch ernährte Kinder besitzen nach Untersuchungen Moro's [1]) im Blute auch kein Präcipitin für Kuhmilchcaseïn. Die Nahrungsstoffe müssen demnach bei der gewöhnlichen Ernährung von den Zellen an solchen Gruppen gebunden werden, welche nicht specifisch sind und zu keiner Antikörperbildung Veranlassung geben. Mit dem Resultat dieser Beobachtungen stehen auch meine Bindungsversuche in bestem Einklange. Ich konnte durch dieselben feststellen, daß die ins Blut nicht vorbehandelter Kaninchen eingeführten Plasmaeiweiße anderer Tiere fast ausschließlich an solchen Gruppen gebunden werden, welche den Eiweißkörpern der verschiedenartigsten Tiere gemeinsam sind, während die nachfolgende Antikörperbildung sich allein auf specifische Atomkomplexe bezieht. Ich glaube daher, daß die Möglichkeit der Antikörperbildung durch die Besetzung von Receptoren allein noch nicht gegeben ist, und nehme an, daß sie nur dann erfolgen kann, wenn es sich um solche bindende Gruppen des Protoplasmas handelt, die beim gewöhnlichen Stoffwechsel nicht in Funktion treten.

IX. Vorgänge während der Latenzperiode.

Ich habe bisher besprochen, auf welche Weise fremdartige Eiweißkörper bei normalen und bei vorbehandelten Kaninchen von den Zellen gebunden werden, und auch ausgeführt, zu welcher Zeit und in welcher Menge die specifischen präcipitierenden Antikörper, deren Produktion durch diese Bindung veranlaßt wird, im Blute auftreten. Unerklärt bleibt aber noch der Vorgang der Antikörperbildung selbst Nach allem bisher Gesagten können wir wohl annehmen, daß derselbe in der Neubildung specifischer Receptoren und ihrer Abstoßung ins Blut besteht. Das eigentliche Wesen dieser Zellthätigkeit ist jedoch durch die vorliegenden Thatsachen nicht zu erklären. Ehrlich machte dasselbe auf Grund der von Weigert [2]) für Gewebsneubildungen aufgestellten Schädigungstheorie hypothetisch verständlich. Die Verbindung der haptophoren Gruppe des zur Antikörperbildung Veranlassung gebenden Körpers mit dem Receptor der Zelle setzt denselben nach seiner Anschauung außer Funktion. Auf diese Schädigung antwortet die Zelle dann mit der Neubildung des Receptors. Die Neubildung bleibt aber nicht in den Grenzen des ein-

1) Moro, Wiener klin. Wochenschr., 1901, bei Hamburger.
2) Weigert, Neue Fragestellungen in der pathologischen Anatomie. Verhandl. deutscher Naturforscher u. Aerzte, 1896.

fachen Ersatzes, sondern erfolgt im Uebermaß. Der Ueberschuß wird dann endlich als Ballast ins Blut abgestoßen. Durch experimentelle Beobachtungen wird dieser Teil der Ehrlich'schen Theorie jedoch nicht gestützt. Der Vorgang der Antikörperbildung ist ein biologisches Problem, das, wie alle anderen, dem Experiment nur sehr schwer zugänglich ist. Ich habe aber doch versucht, eine experimentelle Grundlage dafür zu gewinnen. Die Zellthätigkeit, welche zur Produktion des Präcipitins führt, fällt, wie wir gesehen haben, in eine Latenzperiode von bestimmter Zeitdauer, welche bei den immunisierten Kaninchen kürzer ist, als bei den nicht vorbehandelten. Wenn man zu dieser Zeit bei den betreffenden Versuchstieren einen entsprechenden Eingriff setzt, so kann es gelingen, die Antikörperbildung derart zu modifizieren, daß ein Rückschluß auf das Wesen dieses Vorganges gemacht werden kann. Ich habe vorderhand nur untersucht, welchen Einfluß wiederholte Injektionen gleicher Mengen von Majaplasma während der 5 - 6-tägigen Latenzperiode bei normalen Kaninchen auf die Produktion des zugehörigen Präcipitins ausüben, und gleichzeitig geprüft, wie die eingeführte präcipitable Substanz dabei von den Zellen gebunden wird. Als Versuchstiere dienten Kaninchen P, Q, R, S.

Kaninchen P, 1660 g schwer, erhält 1 ccm Blutplasma von Maja squinado A in die Ohrvene injiziert. Sein Serum giebt, wenige Minuten nach der Injektion entnommen, noch in 16-facher Verdünnung mit 16-wertigem Präcipitinserum eine deutliche Reaktion. Nach 3 Stunden ist etwa noch $^1/_4$ der ursprünglich vorhandenen präcipitablen Substanz, nach 6 Stunden nichts mehr davon nachzuweisen.

Am folgenden Tage wird wieder Majaplasma in die Ohrvene eingespritzt, und zwar 1 ccm von Maja squinado B, welches aber nur ungefähr $^1/_2$ soviel präcipitable Substanz enthält, wie das von Maja A. 3 Stunden darauf giebt das Serum nur unverdünnt einen starken Niederschlag.

Am 3. Tage wird wieder, wie bei der ersten Einspritzung, 1 ccm Blut von Maja A intravenös injiziert. Das Serum des Kaninchens giebt auch wieder, wie das erste Mal, in 16-facher Verdünnung noch deutlichen Niederschlag mit dem Präcipitinserum. 3 Stunden darauf ist, im Gegensatz zum ersten Mal, nur eine geringe Abnahme des Gehaltes an präcipitabler Substanz zu konstatieren. 6 Stunden nach der Injektion besitzt das Serum noch $^1/_8$ der eingespritzten Menge.

Am 4. Tage wird wieder eine intravenöse Einspritzung von 2 ccm Blutplasma von Maja B vorgenommen; das Serum zeigt unmittelbar darauf den gleichen Gehalt von präcipitabler Substanz wie nach der ersten Einspritzung. Nach 3 Stunden ist jetzt etwas mehr als die Hälfte aus dem Blute verschwunden: das Serum giebt jetzt in 4-facher Verdünnung einen sehr starken, in 8-facher Verdünnung einen geringen Niederschlag. Nach 6 Stunden ist kein Majaeiweiß im Serum mehr vorhanden.

Am 5. Tage wird wieder genau die gleiche Injektion ausgeführt. Die Bindungsverhältnisse gestalten sich jetzt genau wie das erste Mal.

Am 6. Tage wird wieder 1 ccm Plasma von Maja A in die Ohrvene eingespritzt. Nach 3 Stunden ist, wie das erste Mal, ungefähr $^1/_4$, vielleicht auch etwas weniger, des eingeführten Majaeiweißes im Kaninchenblut vorhanden. Nach 6 Stunden enthält das Serum keine präcipitable Substanz und auch kein Präcipitin. Am 7. Tage, also 6 Tage nach der ersten Injektion, zeigt sich Präcipitin; das Serum ist 4-wertig. 12 Stunden darauf steigt der Gehalt schon beinahe auf 8 Wertigkeiten, weitere 12 Stunden später wird mehr als 8-wertiges und 8 Tage nach Beginn des Versuches 16—32-wertiges Präcipitinserum festgestellt. Einen Tag darauf ist die gleiche Menge vorhanden. Dann fällt dieselbe ab, so daß das Serum, von der ersten Einspritzung an gerechnet, nach $9^1/_2$ Tagen 16-, nach $10^1/_2$ weniger als 16-, nach $11^1/_2$ etwas mehr als 8-wertig ist. Den gleichen Gehalt findet man auch nach $12^1/_2$, $14^1/_2$, $16^1/_2$ Tagen. Dann sinkt die Präcipitinmenge langsam, das Serum ist nach 20 Tagen 4—8-, nach 24 Tagen 4- und nach 31 und 37 Tagen 2-wertig.

Kaninchen Q, 1250 g schwer, erhält 1 ccm Blutplasma von Maja squinado A in die Ohrvene injiziert. Sein Serum giebt, wenige Minuten nach der Injektion entnommen, noch in 16-facher Verdünnung eine starke Reaktion mit 16-wertigem Präcipitinserum. Nach 3 Stunden ist noch etwas weniger als $^1/_2$, nach 6 Stunden noch etwas weniger als $^1/_8$ der ursprünglich vorhandenen präcipitablen Substanz im Serum nachzuweisen.

Am folgenden Tage wird wieder Majaplasma in die Ohrvene eingespritzt, und zwar 1 ccm von Maja squinado B, welches aber nur ungefähr halb so viel präcipitable Substanz enthält, wie das von Maja A; das sofort nach der Injektion entnommene Serum giebt in 8-facher Verdünnung einen starken Niederschlag mit dem Präcipitin. 3 Stunden darauf reagiert das Serum unverdünnt sehr stark, 3 weitere Stunden darauf ist kein Majaeiweiß mehr zu konstatieren.

Am 3. Tage wird wieder, wie bei der ersten Einspritzung, 1 ccm Blutplasma von Maja A intravenös injiziert. Das Serum des Kaninchens giebt auch wieder, wie das erste Mal, in 16-facher Verdünnung noch starken Niederschlag mit dem 16-wertigen Präcipitinserum. 3 Stunden darauf ist auffallenderweise keine nennenswerte Verringerung des Gehaltes an präcipitabler Substanz zu konstatieren. 6 Stunden nach der Injektion besitzt das Serum noch etwa $^1/_8$ der eingeführten Menge.

Am 4. Tage wird wieder eine intravenöse Einspritzung von 2 ccm Blutplasma von Maja B vorgenommen; das Serum zeigt unmittelbar darauf den gleichen Gehalt an präcipitabler Substanz wie nach der ersten Einspritzung. Die Bindungsverhältnisse nach 3 und 6 Stunden gestalten sich wie die des 1. Tages.

Am 5. Tage wird wieder genau die gleiche Injektion ausgeführt. Nach 3 Stunden ist auch wieder etwas weniger als $^1/_2$ und nach 6 Stunden fast gar nichts mehr von der eingeführten präcipitablen Substanz im Serum vorhanden.

Am 6. Tage wird wieder 1 ccm Plasma von Maja A in die Ohrvene eingespritzt. Nach 3 Stunden ist etwas weniger als das erste Mal, aber mehr als $^1/_4$, und nach 6 Stunden nichts mehr von dem injizierten Majaeiweiß im Kaninchenblut zu konstatieren. Präcipitin enthält das Serum noch nicht.

Präcipitin erscheint zuerst am folgenden Tage, 6 Tage nach der ersten Einspritzung von Majaplasma, und zwar in 4-facher Wertigkeit. 12 Stunden darauf ist der Gehalt auf 8, weitere 12 Stunden später auf weit über 8 Wertigkeiten gestiegen. 10 Tage nach Beginn des Versuches wird mehr als 16-faches Präcipitinserum festgestellt. Nach 11 Tagen ist dasselbe nur noch weniger als 16-, nach 12 Tagen mehr als 8-, nach 13 mehr als 8-, nach 15 Tagen 8-, nach 17 weniger als 8-, nach 20 und 23 mehr als 4-wertig.

Dasselbe Kaninchen erhält jetzt etwas Majaplasma intravenös eingeführt, worauf sein Blutserum nur noch 2-wertig ist. 2 Tage darauf hat der Präcipitingehalt etwas zugenommen, im Verlauf des nächsten Tages auch noch etwas, das Serum ist jetzt beinahe 4-wertig. 3 Tage nach der Injektion wird beinahe 8- und 4 Tage danach 16-wertiger Präcipitingehalt festgestellt.

Kaninchen R, 1400 g schwer, erhält 2 ccm Blutplasma von Maja squinado B in die Ohrvene injiziert Sein Serum giebt, wenige Minuten nach der Einspritzung entnommen, mit 16-wertigem Präcipitinserum in 16-facher Verdünnung noch einen starken Niederschlag. Nach 3 Stunden ist etwa $^1/_2$, nach 6 Stunden nichts mehr von der eingeführten präcipitablen Substanz im Blutserum nachzuweisen.

4 Tage später werden wieder 2 ccm Blutplasma von Maja B intravenös injiziert. Sein Serum reagiert nach der Einspritzung auch wieder in 16-facher Verdünnung stark. Nach 3 Stunden ist etwas mehr als $^1/_4$ der eingeführten präcipitablen Substanz noch im Blute vorhanden. Nach 6 Stunden findet sich weder präcipitable Substanz noch Präcipitin vor. 5 und $5^1/_2$ Tage nach der ersten Injektion ist noch kein Präcipitin im Serum zu konstatieren, dasselbe ist nach 6 Tagen nachweisbar und zwar 2-wertig. 7, 8 und 9 Tage nach Beginn des Versuches zeigt das Serum fast 16-wertigen Präcipitingehalt, nach 10 Tagen ist es nur noch etwas mehr als 8-, nach 11 und 12 Tagen 8-, nach 13, 15, 19, 23 Tagen etwas weniger als 8-wertig. Nach 35 Tagen reagiert es gar nicht mehr mit Majaplasma.

Kaninchen S, 1600 g schwer, erhält 2 ccm Blutplasma von Maja B in die Ohrvene injiziert. Sein Serum giebt, wenige Minuten nach der Einspritzung entnommen, mit 16-wertigem Präcipitinserum in 16-facher Verdünnung noch einen starken Niederschlag. 3 Stunden darauf ist noch $^1/_4$, 6 Stunden nach der Injektion nichts mehr von der präcipitablen Substanz im Kaninchenblut zu konstatieren.

Am folgenden Tage wird wieder 1 ccm Blutplasma von Maja A intravenös eingeführt. Der Gehalt des Serums sofort und 3 Stunden nach der Injektion ist genau der gleiche wie am Tage vorher.

4 Tage nach der ersten Einspritzung werden wieder 2 ccm Blutplasma von Maja A in die Ohrvene gespritzt. Der Gehalt an präci-

pitabler Substanz ist derselbe wie das erste Mal. Nach 3 Stunden findet sich aber gar kein präcipitables Majaeiweiß mehr im Kaninchenblut.

5 Tage nach Beginn des Versuches ist kein Präcipitin im Kaninchenserum zu konstatieren. 12 Stunden darauf, also $5^1/_2$ Tage nach der ersten Injektion ist Präcipitin vorhanden und zwar 2—4-wertig. Nach 6 Tagen ist der Präcipitingehalt 8-, nach 7 Tagen 16- und nach 8 Tagen etwas mehr als 16-wertig. Nach 9, 10, 11 Tagen findet sich die gleiche Menge Präcipitin im Blute. Nach 13 und 15 Tagen zeigt das Serum 16-wertigen, nach 19 und 23 Tagen weniger als 16-, aber mehr als 8- und nach 35 Tagen etwas weniger als 4-wertigen Präcipitingehalt.

Zum Vergleiche mit diesen 4 Kaninchen können Kaninchen A, B, C, M, N, W, X dienen, welchen eine einmalige Injektion verschieden großer Mengen von Majaplasma gemacht wurde. Außerdem sind noch folgende Kaninchen als Kontrolltiere anzuführen.

Kaninchen 26, 1580 g schwer, erhält so viel Majaplasma intravenös injiziert, daß sein Serum nach der Einspritzung noch in 128-facher Verdünnung einen starken Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum giebt. Nach 1 Tage ist nur noch $^1/_{16}$ der eingeführten präcipitablen Substanz, nach 2 Tagen nur noch weniger als $^1/_{64}$, nach 3 Tagen nichts mehr davon im Blute des Kaninchens nachzuweisen. Nach 6 Tagen wird zuerst Präcipitin im Serum gefunden, dasselbe ist etwa 8-wertig. Nach 7 und 8 Tagen wird ein beinahe 32-wertiger Präcipitingehalt konstatiert. Nach 10 Tagen ist derselbe mehr als 16-, nach 13 Tagen 16-, nach 16 Tagen 8-, nach 19 Tagen weniger als 8- und nach 22 Tagen weniger als 4-wertig. 31 Tage nach der Injektion wird dem Kaninchen die gleiche Menge präcipitabler Majasubstanz intravenös eingeführt. Nach 1 Tage ist noch $^1/_{64}$ derselben im Blute nachzuweisen.

Kaninchen 27, 1200 g schwer, erhält die gleiche Menge präcipitabler Majasubstanz wie Kaninchen 26 intravenös eingeführt. Nach 2 Tagen ist noch etwas weniger als $^1/_8$, nach 3 Tagen weniger als $^1/_{16}$, nach 4 Tagen weniger als $^1/_{32}$, nach 5 Tagen nichts mehr davon im Blute vorhanden. Präcipitin findet sich zuerst nach 6 Tagen, und zwar 8-wertig, nach 7, 8 und 9 Tagen ist der Präcipitingehalt mehr als 16-wertig, nach 11 nur noch 16-, nach 14 Tagen nur noch 8-wertig.

Diese Beobachtungen zeigen uns die bemerkenswerte Erscheinung, daß die Form der Präcipitinkurve durch wiederholte Injektion von Majaplasma während der Latenzperiode keine nennenswerte Modifikation erleidet. Die Menge des gelieferten Präcipitins ist eine bedeutendere als bei einmaliger Injektion von Majaeiweiß, der zeitliche Verlauf der Präcipitinbildung erfährt jedoch keine nennenswerte Veränderung. Alles vollzieht sich so, als ob schon das erste Mal eine größere Menge von präcipitabler Substanz ins Blut der Kaninchen gebracht worden wäre. Vor allem wird die Latenzperiode in keiner Weise

abgeändert; für ihre Dauer entscheidet nur die erste Injektion. Ebenso ist auch die Zeit, welche das Ansteigen des Präcipitingehaltes in Anspruch nimmt, keine längere als nach einer einmaligen Einführung von Majablutplasma. Die späteren Injektionen verstärken also die Wirkung der ersten, sie führen aber nicht unabhängig voneinander jedesmal zu einer besondern Präcipitinbildung. Sonst müßte der Präcipitingehalt etwa 8 Tage nach der letzten Einspritzung seine höchste Höhe erreichen. Thatsächlich hat zu dieser Zeit bei Kaninchen P, Q, R schon ein stärkerer Abfall der Antikörpermenge stattgefunden. Bei Kaninchen S nimmt der Präcipitingehalt allerdings längere Zeit nur ganz allmählich ab; ein Ansteigen desselben 6—8 Tage nach der dritten Injektion ist aber auch hier durchaus nicht zu konstatieren.

Das Verschwinden der präcipitablen Substanz aus dem Blute erfolgt bei wiederholter Injektion gleicher Mengen von Majaplasma in gleichen Zeitabschnitten während der Latenzperiode in etwas verschiedener Weise, es findet am Anfang derselben langsamer statt als in den späteren Tagen. Im einzelnen verhielten sich die Versuchstiere nicht übereinstimmend. Kaninchen P und Kaninchen Q zeigten 2 Tage nach der ersten Injektion eine Abnahme, nach 3 und 4 Tagen ungefähr gleiche Stärke und nach 5 Tagen eine geringe Zunahme der Bindungsfähigkeit. Bei Kaninchen S wurde das Majaeiweiß dagegen schon 24 Stunden nach der ersten Injektion ebenso wie das erste Mal, und 4 Tage nach derselben nicht unerheblich schneller aus dem Blute entfernt. Bemerkenswert ist aber vor allem die Erscheinung, daß die Bindungsfähigkeit der Zellen schon verhältnismäßig früh nach der Bindung der präcipitablen Substanz wiederhergestellt ist, während die nachfolgende Antikörperbildung erst mehrere Tage später kritisch erfolgt, ohne daß vorher eine erhebliche Receptorenvermehrung allmählich einzutreten braucht. Die Receptoren werden also wieder bald funktionsfähig.

Die Bildung des Präcipitins scheint mit diesem Vorgange aber in keinem wesentlichen Zusammenhange zu stehen; sie erfolgt nicht allmählich nach dem Freiwerden der Receptoren, sondern plötzlich nach einer gesetzmäßig bestimmten Zeitdauer, welche durch die erste Aufnahme der präcipitablen Substanz gegeben ist und sich vom Funktionieren der bindenden Gruppen völlig unabhängig zeigt.

Bei dieser Sachlage kann die einfache Außerfunktionsstellung der Receptoren nicht gut zur Erklärung der Antikörperbildung verwandt werden. Das eigentliche Wesen dieses Vorganges wird auch durch die beschriebenen Befunde nicht klargelegt. Auf theoretische Auseinandersetzungen möchte ich aber verzichten, solange die experimentelle Grundlage für solche Betrachtungen keine größere geworden ist.

X. Liefern die Zellen des Blutes Präcipitin?

Die Frage nach dem Sitz der Antikörperbildung ist schon öfters Gegenstand der Untersuchung gewesen. Man suchte dieselbe dadurch zu entscheiden, daß man die verschiedenen Organextrakte zu Beginn der Antikörperproduktion quantitativ auf ihre Wirksamkeit prüfte. Bei einigen baktericiden Immunkörpern und beim Abrin konnte dadurch, wie schon erwähnt, ein Resultat erzielt werden, bei den hämolytischen Immunkörpern kam man dagegen zu keinem sicheren Ergebnis [Metschnikoff[1])]. Bei den Präcipitinen ist dieses Verfahren nicht leicht anzuwenden, da es nur schwer gelingt, aus den zerriebenen Organen klare Lösungen darzustellen. Ich habe daher auf diese Weise nur festgestellt, daß die aus Knochenmark und Leber normaler Kaninchen durch Gefrierenlassen und Extrahieren bei 37° gewonnenen Extrakte Majaplasma nicht zu präcipitieren vermögen, im übrigen die Methode aber nicht weiter benutzt.

Es gelingt dagegen, auf andere Art wenigstens ein Gewebe des Kaninchenorganismus, die Zellen des Blutes, isoliert auf Präcipitinproduktion zu untersuchen, und zwar dadurch, daß man dieselben einem vorbehandelten Tiere entnimmt und ohne Schädigung in das Blut eines anderen gleichartigen Individuums, dessen Gewebe keine Antikörper produzieren, überführt. Die Transfusion muß nur zu einer Zeit gemacht werden, wo im Blutplasma des in der Präcipitinbildung begriffenen Tieres weder präcipitable Substanz noch Präcipitin vorhanden ist. Die Zeit, während welcher dies der Fall ist, kann mit Hilfe der Präcipitinreaktion ohne weiteres festgestellt werden, sie beträgt, wenn nicht zu große Mengen von Majaplasma injiziert worden sind, bei normalen, nicht vorbehandelten Kaninchen immer mehrere Tage.

Ich habe bis jetzt zwei derartige Versuche vorgenommen. Das Blut wurde dabei in dem einen Falle 2 Tage, in dem anderen Falle 4 Tage nach der Injektion des Majaplasmas aus der Schenkelarterie abgelassen und sofort in demselben Momente, ehe es gerinnen konnte, mit der Spritze in die Ohrvene eines anderen Kaninchens eingeführt.

Kaninchen 28, 1400 g schwer, erhält soviel Majaplasma in die Ohrvene eingespritzt, daß sein Serum noch in 8-facher Verdünnung mit 16-wertigem Präcipitinserum einen starken Niederschlag giebt. Am folgenden Tage ist keine präcipitable Substanz mehr im Serum vorhanden. 2 Tage nach der Einspritzung werden 40 ccm seines Blutes in die Ohrvene von Kaninchen 29, 1220 g schwer, eingeführt. 4, 5, 8,

1) Metschnikoff, Ann. Inst. Pasteur, 1899, p. 751.

12 Tage, nachdem das Majaplasma bei Kaninchen 28 eingespritzt wurde, ist im Serum von Kaninchen 29 kein Präcipitin zu konstatieren.

Kaninchen 30, 1500 g schwer, erhält so viel Majaplasma in die Ohrvene injiziert, daß sein Serum, unmittelbar nach der Einspritzung entnommen, noch in 16-facher Verdünnung mit 16-wertigem Präcipitinserum einen starken Niederschlag giebt. Nach 3 Stunden ist noch $^1/_4$, nach 24 Stunden nichts mehr von der präcipitablen Substanz im Blute vorhanden. Nach 4 Tagen ist noch kein Präcipitin zu konstatieren. Es werden jetzt 30 ccm seines Blutes in die Ohrvene von Kaninchen 31, 1700 g schwer, übergeführt. 6, 7, 8, 9, 10, 13, 16 Tage nach der Injektion des Majaplasmas bei Kaninchen 30 ist im Serum von Kaninchen 31 kein Präcipitin nachzuweisen.

Die in das Blut anderer Kaninchen übergeführten Blutzellen der mit Majaplasma behandelten Kaninchen erzeugten demnach keine nachweisbaren Mengen von Antikörper. Die Versuchstiere zeigten nach der Transfusion aber doch eine bemerkenswerte Eigentümlichkeit, welche auf die Bedeutung der Zellen des Blutes für die Antikörperbildung hinweist. Sie verhielten sich einer Injektion von Majaplasma gegenüber nämlich nicht wie gewöhnliche, sondern wie mit Majaplasma vorbehandelte Kaninchen. Während das Präcipitin bei allen anderen nicht immunisierten Kaninchen erst 5—6 Tage nach der Einführung des Majaplasmas in die Blutbahn zu konstatieren war, lieferten die beiden Kaninchen 29 und 31 schon 4 Tage nach der Injektion des Majaplasmas den präcipitierenden Antikörper.

Kaninchen 29 erhält 19 Tage nach der Transfusion des Blutes von Kaninchen 28 so viel Majaplasma in die Ohrvene injiziert, daß sein Serum nach der Einspritzung noch in 16-facher Verdünnung einen sehr starken Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum giebt. 4 Tage darauf wird im Serum ein 4-wertiger Präcipitingehalt konstatiert. 5 Tage nach der Injektion ist das Serum mehr als 16-wertig. Nach 6 und 7 Tagen besitzt es einen fast 16- und nach 9, 11 und 22 Tagen einen nicht ganz 8-wertigen Gehalt an Präcipitin.

Kaninchen 31 erhält 14 Tage nach der Transfusion des Blutes von Kaninchen 30 so viel Majaplasma in die Ohrvene injiziert, daß sein Serum noch in 16-facher Verdünnung mit 16-wertigem Präcipitinserum einen starken Niederschlag giebt. Nach 3 Stunden ist etwas mehr als $^1/_4$ der präcipitablen Substanz im Serum noch vorhanden. Nach 4 Tagen wird zuerst Präcipitin konstatiert, und zwar ein mehr als 2-wertiger Gehalt. Nach 5 Tagen ist derselbe 8—16-, nach 7 Tagen 16- und nach 10 Tagen beinahe 16-wertig.

Genau ebenso verhielt sich auch ein mit Majaplasma selbst vorbehandeltes Kaninchen, das im Gegensatz zu allen andern nach der ersten Injektion von Majaplasma noch keinen Antikörper geliefert hatte. Die das erste Mal eingeführte Menge präcipitabler Substanz

war wohl nicht groß genug, um bei diesem Tiere eine nachweisbare Präcipitinbildung zu veranlassen.

Kaninchen 32, 1450 g schwer, erhält so viel Majaplasma in die Ohrvene injiziert, daß sein Serum nach der Einspritzung noch in 8-facher Verdünnung einen deutlichen Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum giebt. 4, 5, 6, 7, 8, 10, 16 Tage danach ist kein Präcipitin im Serum nachweisbar.

Es wird dem Kaninchen jetzt wieder Majaplasma intravenös eingeführt, und zwar so viel, daß sein Serum unmittelbar nach der Injektion noch in 16-facher Verdünnung einen starken Niederschlag mit 16-wertigem Präcipitinserum giebt. Nach 3 Stunden ist etwas weniger als $^1/_4$ der präcipitablen Substanz noch im Blute vorhanden. Nach 4 Tagen wird zuerst Präcipitin konstatiert und zwar ein 2-wertiger Gehalt. Nach 5 Tagen ist derselbe 8-wertig, nach 11 Tagen ungefähr ebenso stark, nach 14 Tagen dagegen nur noch etwas weniger als 4-wertig.

Ich möchte daher doch annehmen, daß die Zellen des Blutes selbst an der Präcipitinbildung beteiligt sind.

XI. Ein Fall von lokaler Antikörperbildung.

Im Verlauf meiner Untersuchungen machte ich die Beobachtung, daß der Humor aqueus der mit Majaplasma vorbehandelten Kaninchen auch bei stärkstem Präcipitingehalt des Blutes keine Spur von Präcipitin enthält. Einfaches Ablassen des Kammerwassers bedingt auch noch keinen Uebertritt von Antikörper in die nach kurzer Zeit wiederhergestellte Augenkammer. Solange das Gewebe der Iris normal funktioniert und nicht durch irgendwelche reizende Substanzen geschädigt wird, ist die vordere Augenkammer von dem von anderen Geweben gelieferten Präcipitin vollkommen abgeschlossen. Diese Thatsache veranlaßte mich dazu, Versuche über lokale Präcipitinbildung in der Kammer des Kaninchenauges auszuführen. Ich entnahm mehreren Kaninchen Humor aqueus und ersetzte denselben durch Majaplasma, welches ich, um die Reizwirkung der starken Salzlösung zu vermeiden, auf das Vierfache mit Wasser verdünnte. Die Versuche gelangen nicht gleich gut. Die Injektion als solche ist schon nicht ganz leicht auszuführen, da das eingespritzte Majaplasma häufig wieder aus der Einstichöffnung herausdringt. Außerdem treten in anderen Fällen auch sekundäre Infektionen ein, welche durch Eiterungen der Iris den Versuch vereiteln. Bei 2 solchen Kaninchen trat im Blut Präcipitin auf, während in den mit Eiter erfüllten Augenkammern kein Präcipitin zu konstatieren war. 2 andere Kaninchen besaßen 8 und 13 Tage nach der Einspritzung weder im Blut noch im Humor aqueus Präcipitin. Bei einem

Kaninchen gelang es aber, einen Befund festzustellen, der sich nur durch Entstehung des Präcipitins in der vordern Kammer selbst erklären läßt.

Dieses Kaninchen 33 erhielt wenige Tropfen von verdünntem Majaplasma in die Kammer des rechten Auges injiziert. 8 Tage darauf zeigte das Auge keine besonderen Reizerscheinungen. Das demselben entnommene, vollkommen klare Kammerwasser wurde nun mit verdünntem Majaplasma zusammengebracht und bildete mit demselben einen außerordentlich starken Niederschlag, während dasjenige des linken Auges wirkungslos war. Das Blutserum besaß dagegen gar keine präcipitierende Wirkung. Am Tage darauf konnte der gleiche Befund wieder erhoben werden. Einen Tag später gab das neugebildete Kammerwasser des rechten Auges wieder starke Präcipitinreaktion, im Gegensatz zum Humor aqueus des linken Auges. Das Blutserum enthielt jetzt auch Präcipitin, aber in schwächerer Konzentration als das Kammerwasser. 4 Tage später wurde wieder Humor aqueus abgelassen; derselbe gab noch in 10-facher Verdünnung einen starken Niederschlag mit Majaplasma. Das Blutserum zeigte jetzt den gleichen Präcipitingehalt. In der folgenden Zeit entnahm ich noch öfters Kammerwasser aus dem rechten Auge und ebenso auch Blut zur Untersuchung; es war immer Präcipitinwirkung zu konstatieren. Das Präcipitin hielt sich bei diesem Kaninchen ganz merkwürdig lange. Obgleich doch nur eine so geringe Menge von Majaplasma in den Organismus eingeführt worden war, so konnte selbst 50 Tage nach der Injektion sowohl in der Kammer des rechten Auges wie auch im Blutserum Präcipitin nachgewiesen werden. Die Untersuchung des Humor aqueus wurde in der späteren Zeit dadurch erschwert, daß derselbe infolge der wiederholten Eingriffe am Auge gerinnungsfähiges Eiweiß enthielt. Es ließ sich aber doch durch Kontrollversuche nachweisen, daß außerdem auch Majapräcipitin noch vorhanden war.

Aus den Beobachtungen der ersten Tage geht mit Sicherheit hervor, daß der im Humor aqueus gefundene Antikörper von den Zellen der vorderen Augenkammer geliefert worden ist, da das Blut zu dieser Zeit frei von Präcipitin war. Damit ist aber der beste Beweis dafür geliefert, daß nicht nur besondere Organe, sondern alle möglichen Zellen Antikörper liefern können. Ob das einige Tage später im Blutserum konstatierte Präcipitin auch von denselben Zellen des Auges oder von anderen Organen produziert worden ist, läßt sich nicht sicher entscheiden. Wahrscheinlich stammt das ganze Präcipitin aus der vorderen Augenkammer; denn sonst hätte dasselbe schon früher, nicht erst 10 Tage nach der Injektion, im Blute erscheinen müssen.

August 1902.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 2412

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE